

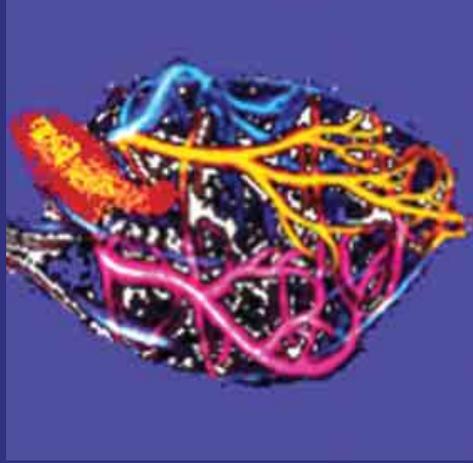
Il Prof. CIRO INDOLFI dopo un periodo di formazione nella Division of Cardiology, University of California, La Jolla, USA, ha lavorato presso la Cattedra di Cardiologia dell'Università Federico II di Napoli.

Attualmente è Professore Straordinario di Cardiologia, Direttore dell'Unità Operativa di Cardiologia Interventistica e Direttore della Scuola di Specializzazione in Cardiologia dell'Università Magna Graecia di Catanzaro.

La Dr.ssa CARMEN SPACCAROTELLA si è specializzata in Cardiologia presso l'Università Magna Graecia di Catanzaro. Dopo un training in Ecocardiografia è attualmente nello staff del laboratorio di Cardiologia Interventistica ed UTIC dell'Università Magna Graecia di Catanzaro.

INDOLFI
SPACCAROTELLA

Diagnosi e Terapia In Unità Coronarica ed Emodinamica



GG
IDELSON GNOCCHI

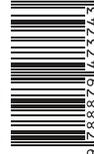
INDOLFI

SPACCAROTELLA

Diagnosi e Terapia In Unità Coronarica ed Emodinamica

GG

ISBN 88-7947-374-3



9 788837 947374

L'approccio diagnostico e terapeutico nel paziente con malattia coronarica è radicalmente cambiato negli ultimi anni.

Questa nuova tipologia di pazienti, soprattutto quelli con sindromi coronariche acute, necessita non solo di un idoneo trattamento interventistico percutaneo, ma anche, e forse soprattutto, di un management ottimale pre- e post-procedurale nella UTIC.

In questa popolazione ad elevato rischio l'approccio diagnostico-terapeutico deve essere necessariamente quanto più aderente alle nuove informazioni disponibili ed alle raccomandazioni delle ultime linee guida.

Tale libro è nato da una necessità interna della nuova Divisione di Cardiologia dell'Università Magna Graecia di avere protocolli aggiornati e condivisi.

DIAGNOSI E TERAPIA
IN UNITÀ CORONARICA
ED EMODINAMICA

I



CIRO INDOLFI
CARMEN SPACCAROTELLA

DIAGNOSI E TERAPIA
IN UNITÀ CORONARICA
ED EMODINAMICA



IDELSON-GNOCCHI

1. Introduzione	pag. 1
2. La cardiopatia ischemica	» 3
LA MALATTIA CORONARICA	» 3
2.1. Angina Stabile	» 3
2.2. Sindromi coronariche acute	» 13
2.3. Angina instabile	» 13
2.4. Infarto miocardico acuto	» 24
3. L'esame coronarografico e l'angioplastica coronarica	» 55
3.1. Condizioni cliniche particolari	» 55
3.2. Tecnica dell'esame coronarografico	» 57
3.3. L'angioplastica coronarica	» 58
3.4. Palloni da angioplastica coronarica	» 59
3.5. Sedazione per le procedure invasive	» 59
3.6. Complicanze	» 60
3.7. Gestione post-procedurale e complicanze	» 62
3.8. Anatomia coronarica normale e radiologica	» 64
3.9. Caratteristiche morfo-geometriche della stenosi coronarica	» 67
4. Management del paziente nel laboratorio di Emodinamica ed in UTIC	» 73
4.1. Farmaci per la sedazione cosciente	» 73
4.2. Farmaci antiischemici	» 74
4.3. Sodio Nitroprusiato	» 87
4.4. Furosemide	» 88
4.5. Cortisonici	» 89
4.6. Farmaci antiaritmici	» 90
4.7. Digitale e farmaci per il supporto inotropo acuto	» 107
4.8. Terapia antiplatestrinica ed antitrombotica	» 124
4.9. Aminofillina	» 139
4.10. Urapidil	» 141

Tutti i diritti sono riservati

È VIETATA PER LEGGE LA RIPRODUZIONE IN FOTOCOPIA

E IN QUALSIASI ALTRA FORMA

(microfilms, compact disk, videocassetta ecc.)

Ogni violazione sarà perseguita

secondo le leggi civili e penali

© 2004 CASA EDITRICE IDELSON-GNOCCHI srl - Editori dal 1908

Sorbona • Grasso • Morelli • Liviana Medicina • Grafite

Via M. Pietravalle, 85 - 80131 Napoli - Tel. +39-081-5453443 pbx - Fax +39-081-5464991

12255 N.W. Highway 225A Reddick, FL 32686 - Tel. 001-352591-1136 - Fax 001-352591-1189

<http://www.idelson-gnocchi.com> E-mail: info@idelson-gnocchi.com

5. Emotrasfusione	pag. 145
6. Cardioversione elettrica	» 147
7. Defibrillazione	» 151
8. Pacing temporaneo	» 155
9. Contropulsazione aortica	» 159
10. Equilibrio idroelettrolitico	» 163
11. Equilibrio acido-base	» 169
12. Terapia con anticoagulanti orali	» 173
13. Embolia polmonare acuta	» 177
14. Edema polmonare acuto (EPA)	» 181
15. Emergenze ipertensive	» 185
16. Profilassi antibiotica	» 189
17. Fattori di rischio per le malattie coronariche	» 191
18. Dissecazione aortica: diagnosi e management	» 193
19. Sindrome di Wolff-Parkinson-White: trattamento	» 201

1. Introduzione	pag. 1
2. La cardiopatia ischemica	» 3
LA MALATTIA CORONARICA: CLASSIFICAZIONE	» 3
2.1. Angina Stabile	» 3
2.1.1. Caratteristiche del dolore	» 3
2.1.2. Classificazione clinica dell'angina	» 4
2.1.3. Terapia medica dell'angina stabile	» 5
2.1.4. Statine e prevenzione della mortalità	» 6
2.1.5. L'uso di ACE-inibitori nella terapia dell'angina stabile	» 7
2.1.6. Pazienti asintomatici o lievemente sintomatici con diagnosi certa o sospetta di CAD	» 8
2.1.7. Indicazioni alla coronarografia per la stratificazione del rischio in pazienti asintomatici	» 9
2.1.8. Pazienti sintomatici	» 10
2.1.9. Indicazioni alla coronarografia in pazienti con angina stabile	» 10
2.1.10. Schema di strategia diagnostico-terapeutica per un paziente con angina stabile	» 11
2.2. Sindromi coronariche acute	» 13
2.3. Angina instabile	» 13
2.3.1. Trattamento dell'angina instabile ed infarto senza soprasslivellamento del tratto ST	» 14
2.3.2. Trattamento dell'angina instabile secondo le ultime linee guida	» 15
2.3.3. Raccomandazioni per l'utilizzo dell'eparina	» 17
2.3.4. L'importanza della stratificazione del rischio	» 19
2.3.5. TIMI risk score	» 20
2.3.6. Strategia invasiva in pazienti con angina instabile o infarto senza soprasslivellamento del tratto ST	» 21
2.3.7. Schema di strategia diagnostico-terapeutica per un paziente con angina instabile	» 23
2.4. Infarto Miocardico Acuto	» 24
2.4.1. La nuova definizione di IMA	» 24
2.4.2. Anatomia patologica	» 27
2.4.3. Identificazione dell'arteria responsabile dell'IMA all'EKG	» 28
2.4.4. Vascolarizzazione del sistema di conduzione: complicanze durante IMA ed indicazioni alla stimolazione elettrica transitoria o permanente	» 31
2.4.5. Particolari situazioni cliniche: procedure di angioplastica e by-pass	» 34

2.4. 6. Terapia fibrinolitica	pag. 35
2.4. 7. Pazienti con IMA: quale terapia?	» 38
2.4. 8. Stratificazione del rischio	» 39
2.4. 9. Monitoraggio emodinamico: classi di Forrester	» 40
2.4.10. L'angioplastica primaria	» 42
2.4.11. Esame angiografico e PTCA in pazienti dopo trombolisi	» 45
2.4.12. PTCA rescue (o di salvataggio)	» 46
2.4.13. PTCA in pazienti con shock cardiogeno	» 47
2.4.14. Ischemia precoce dopo CABG	» 49
2.4.15. Ischemia tardiva dopo CABG	» 49
2.4.16. Elementi di scelta nel percorso diagnostico-terapeutico dell'IMA	» 50
2.4.17. Elementi di scelta nel percorso diagnostico-terapeutico in funzione del tempo o del rischio in pazienti con infarto acuto	» 51
2.4.18. Trattamento delle complicanze dell'IMA	» 52
2.4.19. Trattamento delle complicanze dell'IMA: rottura del SIV	» 52
2.4.20. Trattamento delle complicanze dell'IMA: insufficienza mitralica	» 53
2.4.21. Trattamento delle complicanze dell'IMA: pericardite	» 53

3. L'esame coronarografico e l'angioplastica coronarica

3.1. Condizioni cliniche particolari

3.1.1. Diabete mellito	» 55
3.1.2. Pazienti in terapia con anticoagulanti	» 55
3.1.3. Eparina e cateterismo cardiaco	» 55
3.1.4. Quando possono essere rimossi gli introduttori dopo terapia con eparina?	» 56
3.1.5. Antipiastrinici e cateterismo cardiaco	» 57

3.2. Tecnica dell'esame coronarografico

3.3. L'angioplastica coronarica

3.4. Palloni da angioplastica coronarica

3.5. Sedazione per le procedure invasive

3.6. Complicanze

3.6.1. Reazioni allergiche al mezzo di contrasto	» 57
3.6.2. Insufficienza renale acuta indotta dal mezzo di contrasto	» 58
3.6.3. Reazione da pirogeni	» 59
3.6.4. Complicanze neurologiche	» 60
3.6.5. Neuropatia femorale	» 60
3.6.6. Aritmie	» 61

3.7. Gestione post-procedurale e complicanze

3.7.1. Rimozione dell'introduttore	» 61
3.7.2. Ematoma retroperitoneale	» 62
3.7.3. Pseudoaneurisma	» 62
3.7.4. Fistola artero-venosa	» 63
3.7.5. Ischemia/trombosi	» 64

3.8. Anatomia coronarica normale e radiologica	pag. 64
3.9. Caratteristiche morfo-geometriche della stenosi coronarica	» 67
3.9. 1. Valutazione del flusso attraverso la stenosi (flusso TIMI e TIMI frame count)	» 68
3.9. 2. Aneurisma della coronaria	» 69
3.9. 3. Aspetto ad acciottolato	» 69
3.9. 4. Chiusura acuta o brusca del vaso	» 69
3.9. 5. Dissezione coronarica	» 70
3.9. 6. Dominanza	» 70
3.9. 7. Edge Effect ("effetto caramella")	» 70
3.9. 8. Fenomeno del no-reflow o slow flow	» 70
3.9. 9. Fistola coronarica	» 71
3.9.10. Ponte muscolare miocardico (o myocardial bridge)	» 71
3.9.11. Spasmo coronarico	» 71
3.9.12. Ulcerazione	» 71

4. Management del paziente nel laboratorio di Emodinamica ed in UTIC: schemi terapeutici

4.1. Farmaci per la sedazione cosciente

4.1.1. Morfina	» 73
4.1.2. Midazolam	» 73
4.1.3. Diazepam	» 73
4.2. Farmaci antiischemici	» 74
4.2.1. Nitrati	» 74
4.2.2. Calcio Antagonisti	» 74
<i>Verapamil</i>	» 76
<i>Diltiazem</i>	» 76
4.2.3. β -bloccanti	» 78
<i>Atenololo</i>	» 80
<i>Metoprololo</i>	» 81
<i>Propranololo</i>	» 82
<i>Esmololo</i>	» 82
<i>Labetalolo</i>	» 83
<i>Labetalolo</i>	» 85
4.3. Sodio Nitroprusiati	» 87
4.4. Furosemide	» 88
4.5. Cortisonici	» 89
4.6. Farmaci antiaritmici	» 90
4.6. 1. Amiodarone	» 90
4.6. 2. Propafenone	» 95
4.6. 3. Sotalolo	» 97
4.6. 4. Magnesio Solfato	» 98
4.6. 5. Lidocaina	» 100
4.6. 6. Flecaimide	» 101
4.6. 7. Principali indicazioni cliniche all'uso dei farmaci antiaritmici	» 103

4.6. 8. Adenosina	pag. 103
4.6. 9. Atropina	» 104
4.6.10. Isoprenalina o Isoproterenolo	» 105
4.6.11. Orciprenalina	» 107
4.7. Digitale e farmaci per il supporto inotropo acuto	» 107
4.7.1. Digossina	» 107
4.7.2. Adrenalina	» 110
4.7.3. Noradrenalina	» 111
4.7.4. Dopamina	» 113
4.7.5. Dobutamina	» 115
4.7.6. Agenti ad azione mista inotropa e vasodilatatrice inodilatatori: amrinone ed enoximone	» 117
4.7.7. Terapia con associazione di farmaci inotropi nello shock cardiogeno	» 120
4.8. Terapia antiplastrinica ed antitrombotica	» 124
4.8.1. Acido acetilsalicilico	» 124
4.8.2. Ticlopidina	» 124
4.8.3. Clopidogrel	» 125
4.8.4. Inibitori della glicoproteina GP IIb/IIIa (abciximab, tirofiban, eptifibatide)	» 127
4.8.5. Le Eparine	» 136
4.9. Aminofillina	» 139
4.10. Urapidil	» 141
5. Emotrasfusione	» 145
6. Cardioversione elettrica	» 147
6.1. Complicanze	» 148
6.2. Tecnica della cardioversione elettrica	» 148
7. Defibrillazione	» 151
7.1. Cardioversione sincronizzata	» 152
7.2. Asistolia	» 152
7.3. Procedura di defibrillazione	» 152
7.4. Situazioni particolari	» 153
8. Pacing temporaneo	» 155
9. Contropulsazione aortica	» 159
10. Equilibrio idroelettrolitico	» 163
10.1. Iposodiemia	» 163
10.1.1. Trattamento	» 164

10.2. Ipersodiemia	pag. 164
10.2.1. Trattamento	» 164
10.3. Ipotassiemia (ipokaliemia)	» 165
10.3.1. Trattamento	» 166
10.4. Iperpotassiemia (iperkaliemia)	» 167
10.4.1. Trattamento dell'iperpotassiemia cronica	» 168
10.4.2. Trattamento dell'iperpotassiemia acuta	» 168
11. Equilibrio acido-base	» 169
11.1. Acidosi metabolica	» 169
11.2. Alcalosi metabolica	» 170
11.3. Acidosi respiratoria	» 171
11.4. Alcalosi respiratoria	» 171
12. Terapia con anticoagulanti orali	» 173
12.1. Farmacocinetica	» 173
12.2. Applicazioni cliniche	» 173
12.3. Emorragia durante terapia con anticoagulanti orali	» 174
12.4. Management del paziente in trattamento con anticoagulanti prima di un intervento chirurgico	» 175
12.5. Anticoagulanti in gravidanza	» 175
13. Embolia polmonare acuta	» 177
14. Edema polmonare acuto (EPA)	» 181
15. Emergenze ipertensive	» 185
16. Profilassi antibiotica	» 189
17. Fattori di rischio per le malattie coronariche	» 191
18. Dissecazione aortica: diagnosi e management	» 193
18.1. Etiologia della dissecazione aortica	» 193
18.2. Classificazione della dissecazione aortica	» 194
18.3. Diagnosi	» 196
18.4. Management terapeutico	» 197
18.5. Follow-Up	» 199
19. Sindrome di Wolff-Parkinson-White: trattamento	» 201

Bibliografia

pag. 203

Appendice

» 205

Indice analitico

» 213

Introduzione

L'approccio diagnostico e terapeutico nel paziente con malattia coronarica è radicalmente cambiato negli ultimi anni.

I pazienti che oggi si ricoverano nelle UTIC presentano caratteristiche di rischio maggiore legato soprattutto all'età avanzata, alla co-morbilità ed ai precedenti trattamenti chirurgici e/o interventistici¹.

Le indicazioni correnti hanno esteso l'angioplastica anche ai pazienti più complessi con angina instabile, infarto miocardico acuto, ai pazienti anziani, con ridotta funzione ventricolare sinistra, con malattia multivasale, alle stenosi complesse ed ai pazienti già sottoposti ad intervento di rivascularizzazione miocardica e che frequentemente presentano una elevata co-morbilità.

Questi pazienti critici necessitano non solo di un trattamento interventistico percutaneo, ma anche, e forse soprattutto, di un management ottimale pre- e post-procedurale nel laboratorio di emodinamica e in UTIC.

In questa popolazione ad elevato rischio l'approccio diagnostico-terapeutico deve essere necessariamente quanto più aderente alle nuove informazioni disponibili ed alle raccomandazioni delle ultime linee guida.

Tale testo nasce fondamentalmente da una necessità interna alla nuova Divisione di Cardiologia dell'Università Magna Graecia di avere protocolli aggiornati e condizi, nonché di fornire una *road map* per la diagnosi ed il trattamento del paziente critico nell'Unità di Terapia Intensiva Coronarica e nel Laboratorio di Emodinamica.

La cardiopatia ischemica

La cardiopatia ischemica ha un importante impatto nella medicina moderna sia perché essa è responsabile di una elevata mortalità e morbidità, sia per i costi in ambito sanitario.

L'ischemia miocardica è definita come un insufficiente apporto di sangue arterioso al muscolo cardiaco in rapporto al fabbisogno di ossigeno e di sostanze nutritive del miocardio².

La malattia coronarica: classificazione

Quando diventa clinicamente evidente, la malattia coronarica provoca una ampia serie di sindromi, dall'angina stabile ed instabile all'infarto miocardico acuto fino alla morte improvvisa.

2.1.1. Angina Stabile

I pazienti con malattia coronarica (CAD, *coronary artery disease*) possono rimanere per molto tempo asintomatici, ma, più frequentemente, sviluppano i sintomi tipici dell'angina pectoris.

2.1.1.1. Caratteristiche del dolore

Nei pazienti con angina stabile l'esercizio fisico (ad esempio salire le scale portando un peso) evoca un tipico dolore toracico anginoso. Il **dolore toracico**, costrittivo ed opprimente, si localizza al *centro del torace* (dietro lo sterno), è spesso irradiato alla superficie ulnare del braccio sinistro. A volte è irradiato al braccio destro o ad entrambe le braccia. A volte è descritto come dolore alla mandibola, all'epigastrio o alla spalla. Solitamente il dolore anginoso non è "puntorio" o "traffittivo". La presenza di un'anormale **dispnea da sforzo** può essere un segno precoce di CAD anche in assenza di dolore toracico (*equivalente anginoso*). L'episodio anginoso tipico, di durata da **qualche minuto a 20 minuti**, inizia di solito gradualmente e raggiunge la massima intensità dopo qualche minuto prima di regredire con il riposo o con l'assunzione di nitroderivati sublinguali (isosorbide dinitrato, Carvasin o Trinitrina 5 mg, s.l.). Un dolore prolungato (oltre i 20 minuti) ha un significato ambiguo, suggerendo che i sintomi non dipendono da ischemia miocardica o in alternativa, sono l'espressione di un'ischemia grave. L'importanza di una corretta ed approfondita anamnesi nasce dal fatto che la presenza di una sintomatologia tipica è a volte molto più utile per la diagnosi di CAD di sofisticati e costosi esami strumentali. In un sottogruppo di pazienti con CAD si riscontrano anomalie transitorie all'ECG senza sintomatologia clinica. Si parla in questo caso di *ischemia silente*, più fre-

quente nei pazienti diabetici (Chiariello M, Indolfi C, "Silent myocardial ischemia in patients with diabetes mellitus" *Circulation*, 1996). Le anomalie dell'ECG possono essere riscontrate all'Holter o al test ergometrico come sottoslivellamento reversibile del tratto ST; possono essere presenti anomalie di perfusione alla scintigrafia miocardica da sforzo o anomalie della contrattilità regionale del ventricolo sinistro durante stress eco. Bisogna inoltre sottolineare che condizioni come diabete mellito, età avanzata, sesso femminile, polineuropatia e trapianto cardiaco sono associate ad una significativa percentuale di presenza di CAD ed assenza di sintomatologia³.

Nei pazienti con sospetta angina da sforzo dovrebbe essere effettuato uno **stress test** (tipicamente un ECG da sforzo o, in casi selezionati, una scintigrafia miocardica perfusionale, un eco-dobutamina o altre tecniche di imaging cardiaco). L'esecuzione di uno stress test consente non solo di confermare la diagnosi, ma anche di stratificare il rischio e quindi la prognosi.

2.1.2. Classificazione clinica dell'angina

Esistono due classificazioni dei pazienti con angina stabile per la stratificazione del rischio: la classificazione secondo la Canadian Cardiovascular Society e secondo la New York Heart Association. Le due classificazioni sono riportate di seguito.

Classificazione della Canadian Cardiovascular Society (CCS)

Classe I: l'attività fisica ordinaria non comporta angina. Non compare angina camminando o salendo le scale, mentre compare durante uno sforzo intenso, rapido o prolungato.

Classe II: lievi limitazioni: l'angina compare camminando o salendo le scale rapidamente, camminando in salita, camminando o salendo le scale dopo i pasti, al freddo, con il vento, durante stress emotivo o nelle prime ore dopo il risveglio. Camminando per più di due isolati in piano o salendo le scale per più di un piano a passo normale in condizioni normali.

Classe III: limitazione marcata dell'attività fisica ordinaria. L'angina compare camminando per uno o due isolati in piano o salendo le scale per un piano in condizioni normali.

Classe VI: incapacità a condurre qualsiasi attività fisica senza dolore anginoso. La sintomatologia anginosa può essere presente anche a riposo.

Classificazione della New York Heart Association (NYHA)

Classe I: pazienti con malattia cardiaca ma senza limitazioni alla loro attività fisica. L'attività fisica ordinaria non comporta fatica, palpitazioni, dispnea o angina.

Classe II: pazienti con malattia cardiaca e *lieve* limitazione dell'attività fisica ordinaria. Essi non presentano disturbi a riposo ma l'ordinaria attività fisica comporta fatica, palpitazioni, dispnea od angina.

Classe III: pazienti con malattia cardiaca e *marcata* limitazione dell'attività fisica ordinaria. Essi non presentano disturbi a riposo ma attività fisica inferiore all'ordinaria comporta fatica, palpitazioni, dispnea od angina.

Classe VI: inabilità a condurre qualsiasi attività fisica senza disagio. Sintomi di insufficienza cardiaca o angina possono comparire anche a riposo.

2.1.3. Terapia medica dell'angina stabile

La terapia medica dell'**angina stabile**, raccomandata dalle linee guida AHA/ACC 2000⁴, è elencata nello schema sottostante.

Classe I

1. Acido acetilsalicilico in assenza di controindicazioni.
2. β -bloccanti come terapia iniziale (in assenza di controindicazioni) in pazienti *con o senza* pregresso infarto del miocardio.
3. Calcio antagonisti (non utilizzare calcio antagonisti diidropiridinici short-acting) e/o nitrati long-acting come terapia iniziale quando i β -bloccanti sono controindicati.
4. Calcio antagonisti (utilizzare calcio antagonisti diidropiridinici short-acting) e/o nitrati long-acting in combinazione con β -bloccanti quando l'iniziale terapia con β -bloccanti non è sufficiente.
5. Calcio antagonisti (non utilizzare calcio antagonisti diidropiridinici short-acting) e/o nitrati long-acting in sostituzione ai β -bloccanti quando l'iniziale terapia con β -bloccanti determina importanti effetti collaterali.
6. Nitroderivati sublinguali o spray per l'immediato sollievo dei sintomi anginosi.
7. Terapia ipolipemizzante in pazienti con documentata o sospetta CAD e valori di colesterolo LDL > 130 mg/dl con un target di LDL < 100mg/dl*.

Classe IIa

1. Clopidogrel quando l'aspirina è assolutamente controindicata.
2. Calcioantagonista non diidropiridinico long-acting invece del β -bloccante come terapia iniziale.
3. Terapia ipolipemizzante in pazienti con documentata o sospetta CAD e valori di colesterolo LDL compresi tra 129 e 100 mg/dl con un target di LDL < 100mg/dl*.

* Secondo le linee guida italiane (note CUF)⁵, la terapia ipolipemizzante con statine è destinata ai pazienti con cardiopatia ischemica che dopo adeguato intervento dietetico abbiano: colesterolemia LDL > 100 mg/dl se a rischio elevato di infarto, LDL > 130 mg/dl se a basso rischio di infarto.

Alla luce del recente **ATP** (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III), le ultime linee guida dell'angina stabile **AHA/ACC 2003** (6) aggiungono:

Classe IIa

1. Per i pazienti con **CAD** documentata o sospetta e valori di colesterolo **LDL** compresi tra 129 e 100 mg/dl, sono possibili diverse opzioni terapeutiche (livello di evidenza B):
 - a. cambiamento dello stile di vita e/o inizio della terapia farmacologica per ridurre i valori di colesterolo **LDL** a valori < 100 mg/dl (livello di evidenza B).
 - b. calo ponderale ed aumento dell'attività fisica in pazienti con sindrome plurimetabolica (livello di evidenza B).
 - c. iniziare il trattamento per controllare gli altri fattori di rischio lipidici e non lipidici; considerare l'opportunità di iniziare una terapia con fibrati in pazienti con ipertrigliceridemia o bassi valori di colesterolemia **HDL** (livello di evidenza B).
2. Ridurre il colesterolo **LDL** in pazienti con **CAD** documentata o sospetta e ridurre i valori di trigliceridemia, ponendo come valore target colesterolo **LDL** < 130 mg/dl (livello di evidenza B).
3. Ridurre il peso in pazienti obesi anche in assenza di ipertensione, dislipidemia o diabete mellito (livello di evidenza C).

Praticamente nei pazienti con coronaropatia o altri fattori di rischio equivalenti, se i valori di colesterolemia **LDL** sono ≥ 130 mg/dl si dovrebbe iniziare subito la terapia e modificare lo stile di vita. Per valori compresi tra 100-129 mg/dl si può modificare lo stile di vita o iniziare la terapia farmacologica. Per valori < 100 mg/dl non è necessario intervento farmacologico.

Che cosa significano "Classe" e "Livello di Evidenza"?

Le linee guida elencano in classe I le condizioni in cui c'è evidenza o generale accordo che una data procedura o un dato trattamento sono utili ed efficaci. Classe II condizioni in cui c'è evidenza contraddittoria o divergenza di opinioni circa l'utilità ed efficacia della procedura o del trattamento (IIa: evidenza od opinione a favore dell'utilità e/o efficacia della procedura; IIb: utilità ed efficacia della procedura non sono ben stabilite). Classe III: condizioni in cui c'è evidenza o generale accordo che una data procedura o un dato trattamento sono inutili ed inefficaci. Sono, inoltre, riportati, i livelli di evidenza: livello di evidenza A: elevato, cioè supportato da diversi studi con ampia numerosità, controllati e randomizzati. Livello di evidenza B: intermedio, cioè derivato da singoli, ma ben disegnati, studi randomizzati e non. Livello di evidenza C: basso, cioè ricavato esclusivamente da un sostanziale consenso generale.

2.1.4. Statine e prevenzione della mortalità

Il livello ideale di colesterolo plasmatico totale è compreso tra 180 e 220 mg/dl (4,7-5,2 mmol/l). Il livello ideale di lipoproteine a bassa densità (**LDL**) è inferiore a 130

mg/dl e, in pazienti con malattia aterosclerotica coronarica od aterosclerosi di altri distretti, è inferiore a 100 mg/dl. Nei pazienti con malattia coronarica clinicamente evidente o in quelli con più di due fattori di rischio, valori di **LDL** > 130 mg/dl, nonostante la dieta, necessitano di terapia farmacologica.

Nell'**HPS** (Heart Protection Study), sono stati arruolati 20.000 pazienti affetti da malattia aterosclerotica coronarica (**CAD**), è stato dimostrato che il trattamento con statine (simvastatina) riduce la mortalità del 25% in tutte le classi di pazienti, anche in quelli con valori di colesterolo **LDL** basali < 100 mg/dl. Numerosi trials clinici hanno stabilito che un ipercolesterolemia, se non controllata, è un fattore di rischio fondamentale per le malattie cardiovascolari. La maggior parte dei trials sulla riduzione della concentrazione plasmatica di colesterolo si basano sull'utilizzo delle statine. Lo studio di sopravvivenza **4S**, è stato effettuato in pazienti in terapia con simvastatina e altri trials come il **LIPID**, hanno correlato la riduzione dei valori di colesterolo con gli eventi cardiovascolari, in pazienti in terapia con pravastatina. Entrambi questi studi si basano sulla riduzione dei valori di colesterolo **LDL** in pazienti a rischio per malattie cardiovascolari. L'analisi dei risultati del **4S** ha dimostrato che i pazienti con "la triade lipidica" (alto **LDL**, **HDL** basso, alti trigliceridi) hanno una prognosi peggiore rispetto ai pazienti con **LDL** elevato isolato. Inoltre, la riduzione della concentrazione plasmatica di **LDL** a valori inferiori 100 mg/dl ha determinato una riduzione significativa degli eventi rispetto a valori più alti (132-136 mg/dl).

2.1.5. L'uso di ACE-Inibitori nella terapia dell'angina stabile

Le ultime raccomandazioni sulla terapia dell'angina stabile dell'**ACC/AHA 2003** (7), riguardano l'utilizzo degli **ACE-Inibitori** e sono di seguito elencate:

Classe I

1. **ACE-Inibitori** in tutti i pazienti con malattia aterosclerotica coronarica che hanno anche **diabete mellito** e/o **disfunzione ventricolare sinistra** (livello di evidenza A).
2. **ACE-Inibitori** in pazienti con **CAD** o **altre forme di vasculopatie** (livello di evidenza B).

Lo studio **HOPE** (Heart Outcomes Prevention Evaluation) ha recentemente confermato che l'uso di ramipril (Triatec, Quark, Unipril), al dosaggio di 10 mg, riduce l'incidenza di morte, infarto miocardico (**IM**) e **stroke** in pazienti che hanno un **alto rischio di CAD** o che già hanno una qualsiasi forma di **vasculopatia in assenza di insufficiente cardiaca**. Dall'analisi dei dati dello studio emerge che solo una piccola parte dei benefici registrati dipende dalla riduzione dei valori pressori. Il 37,5% dei pazienti arruolati nello studio erano affetti da diabete. Nel gruppo trattato con ramipril è stato registrato un significativo ritardo del tempo di comparsa delle nefropatia diabetica, della necessità di emodialisi e di laser terapia per la retinopatia diabetica.

I dieci elementi più importanti nel trattamento dell'angina stabile possono essere così riassunti ⁴:

- A:** Aspirina ed altri farmaci Antianginosi.
- B:** B-bloccanti e pressione arteriosa (Blood-pressure).
- C:** Cofesterolo e sigarette (Cigarettes).
- D:** Dieta e Diabete.
- E:** Educazione ed Esercizio.

2.1.6. *Pazienti asintomatici o lievemente sintomatici con diagnosi certa o sospetta di CAD*

Nel caso di pazienti asintomatici deve essere valutato il **rischio** di ogni singolo paziente. Tutte le linee guida ^{4,6} sconsigliano l'uso routinario, come screening, di metodiche diagnostiche non invasive come test ergometrico, scintigrafia miocardica o valutazione mediante stress eco.

Le indicazioni ai tests non invasivi sono elencate nelle ultime linee guida dell'AHA/ACC 2003 ⁶:

Classe IIb

1. Test da sforzo senza metodica di imaging in pazienti **asintomatici** con possibile ischemia miocardica al monitoraggio ECG ambulatoriale o con severe calcificazioni coronariche alla tomografia computerizzata ad emissione di positroni (**EBCT**) in assenza delle seguenti alterazioni elettrocardiografiche:
 - a. Sindrome da prececitazione (WPW) (livello di evidenza C).
 - b. Ritmo da pace-maker (livello di evidenza C).
 - c. Sottoslivellamento > 1 mm a riposo (livello di evidenza C).
 - d. Blocco di branca sinistro completo (livello di evidenza C).
2. Stress test associato ad una metodica di imaging (scintigrafia o ecocardiogramma) in pazienti **asintomatici** con possibile ischemia miocardica al monitoraggio ECG ambulatoriale o con severe calcificazioni coronariche all'EBCT che sono in grado di compiere lo sforzo e che hanno una delle seguenti alterazioni all'ECG di base:
 - a. Sindrome da prececitazione (WPW) (livello di evidenza C).
 - b. Sottoslivellamento > 1 mm a riposo (livello di evidenza C).
3. Scintigrafia miocardica con adenosina o dipiridamolo in pazienti con severe calcificazioni coronariche all'EBCT, ma con una delle seguenti alterazioni all'ECG di base:
 - a. Ritmo da pacemaker (livello di evidenza C).
 - b. Blocco di branca sinistra (livello di evidenza C).
4. Scintigrafia miocardica con adenosina o dipiridamolo o eco-stress alla dobutamina in pazienti con possibile ischemia al monitoraggio ambulatoriale dell'ECG o con calcificazioni coronariche all'EBCT che non sono in grado di compiere l'esercizio (livello di evidenza C).

5. Stress test con metodica di imaging dopo test ergometrico in pazienti asintomatici con un rischio di CAD intermedio o elevato (livello di evidenza C).
6. Scintigrafia miocardica con adenosina o dipiridamolo o eco-stress alla dobutamina in pazienti asintomatici dopo un test ergometrico non valutabile (livello di evidenza C).

Classe III

1. Test da sforzo senza metodica di imaging in pazienti asintomatici con possibile ischemia miocardica al monitoraggio ECG ambulatoriale o con calcificazioni coronariche alla EBCT in presenza all'ECG di base delle alterazioni elettrocardiografiche elencate nella classe IIb (livello di evidenza B).
 2. Test da sforzo senza metodica di imaging in pazienti asintomatici con una diagnosi di CAD già stabilita alla luce di un precedente infarto miocardico (IM) o di una precedente coronarografia (livello di evidenza B).
 3. Ecocardiogramma da stress o con dobutamina in pazienti asintomatici con blocco di branca sinistra (livello di evidenza C).
 4. Scintigrafia miocardica con adenosina o dipiridamolo o eco-stress alla dobutamina in pazienti asintomatici che sono in grado di compiere un esercizio e che non hanno né blocco di branca sinistro, né ritmo da pacemaker (livello di evidenza C)
 5. Scintigrafia miocardica con adenosina o dipiridamolo o ecodbutamina dopo test ergometrico in pazienti asintomatici a basso rischio (livello di evidenza C).
- In assenza di sintomi, questi pazienti hanno una bassa probabilità pre-test di avere una malattia aterosclerotica coronarica significativa. Nei pazienti asintomatici, con un rischio stimato (secondo lo score di Duke) dopo test ergometrico intermedio o alto, potrebbe essere opportuno effettuare in seconda istanza uno stress test di imaging.
- Nei pazienti asintomatici, la stratificazione del rischio e la prognosi, sono ancor più importanti della stessa diagnosi.

2.1.7. *Indicazioni alla coronarografia per la stratificazione del rischio in pazienti asintomatici*

Classe IIa

1. Pazienti con tests non invasivi che suggeriscono una alta probabilità di coronaropatia (livello di evidenza C) (tab. 2.1).

Classe IIb

1. Pazienti in cui i tests non invasivi non danno una adeguata informazione prognostica (livello di evidenza C).

Classe III

1. Pazienti che rifiuterebbero la rivascularizzazione (livello di evidenza C).

Tabella 2.1. Stratificazione del rischio in pazienti con CAD

Risultati dei test non invasivi: predittori di alto rischio in pz con conosciuta o sospetta CAD
Severa disfunzione ventricolare sinistra (FE < 35%)
Alto rischio al treadmill score* (score ≤ -11)
Importante difetto di perfusione indotto da stress test (soprattutto se anteriore)
Difetti di perfusione multipli e moderati indotti dagli stress test
Importante e non reversibile difetto di perfusione con dilatazione ventricolare sinistra o prolungata captazione polmonare (tallio 201)
Moderato difetto di perfusione stress-indotto con dilatazione ventricolare sinistra o prolungata captazione polmonare (tallio 201)
Anormalità della cinetica segmentaria all'ecocardiogramma (coinvolgente > 2 segmenti) sviluppatasi a bassa dose di dobutamina (≤ 10 μ g/kg/min) o bassa frequenza cardiaca (< 120 bpm)
Evidenza di ischemia estesa all'eco-stress

*Il treadmill score è calcolato usando il protocollo di Bruce: durata dell'esercizio in minuti - (5 x massimo sottosviluppamento dell'ST durante l'esercizio in mm) - (4 x treadmill angina index). Il valore numerico del treadmill angina index è 0 in assenza di angori, 1 per angina non limitante, 2 per angina limitante l'esercizio²⁻⁴.

2.1.8. Pazienti sintomatici

In linea generale, la severità della sintomatologia suggerisce una severa malattia coronarica e pone indicazione all'esame coronarografico. Una terapia medica ottimale include in aggiunta alla terapia antiaggregante: nitrati, β -bloccanti, (e/o calcio antagonisti), ponendo attenzione a condizioni particolari come: ipertensione, diabete mellito, dislipidemia.

Sono candidati all'esame coronarografico i pazienti che nonostante un'ottimale terapia medica continuano ad avere dolore o hanno intolleranza ai trattamenti farmacologici, pazienti che nonostante la terapia mostrano alle metodiche non invasive progressione di malattia, pazienti con peggioramento della sintomatologia anginoso che rientrano nel capitolo dell'angina instabile, pazienti sopravvissuti a morte cardiaca improvvisa o con aritmie potenzialmente letali come tachicardie ventricolari sostenute. Nei pazienti sintomatici con ridotta frazione d'eiezione vi è indicazione all'esame coronarografico.

2.1.9. Indicazioni alla coronarografia in pazienti con angina stabile (ACC/AHA 2000)⁴

Classe I

1. Pazienti in classe CCS (Canadian Cardiovascular Society) III o IV in trattamento medico (livello di evidenza B).
2. Alto rischio ai tests non invasivi (livello di evidenza A).
3. Pazienti sopravvissuti a morte cardiaca improvvisa o con episodio di tachicardia ventricolare monomorfa (> 30 sec) o tachicardia ventricolare polimorfa non sostenuta (> 30 sec) (livello di evidenza B).

Classe IIa

1. Pazienti in classe CCS I o II con terapia medica che passano in classe CCS III o IV. (livello di evidenza C).
2. Progressione di malattia ai tests diagnostici non invasivi, utilizzando lo stesso test, lo stesso protocollo, la stessa terapia medica (livello di evidenza C).
3. Pazienti con angina e sospetta malattia coronarica in cui a causa di disabilità o malattie, non è possibile stratificare il rischio in altro modo (livello di evidenza C).
4. Classe CCS I o II di angina con intolleranza ad un'adeguata terapia medica o pazienti che presentano sintomi ricorrenti nonostante la terapia medica (livello di evidenza C).
5. Individui la cui occupazione coinvolge la vita di altre persone (piloti, guidatori di autobus ecc) con anomalie ai test non invasivi, anche se non ad alto rischio o più avvenimenti clinici che suggeriscono un altro rischio (livello di evidenza C).

Classe IIb

1. Classe CCS I o II con ischemia dimostrabile ma non alto rischio ai criteri dei tests non invasivi (livello di evidenza C).
2. Uomo asintomatico o donna in post-menopausa con ≥ 2 fattori di rischio clinico e test non invasivo anormale ma non rientrante nei criteri di alto rischio con conoscenza CAD (livello di evidenza C).
3. Pazienti asintomatici con pregresso IM ma con normale funzione ventricolare sinistra residua ed evidenza di ischemia ai test non invasivi non rientrante però nei criteri di alto rischio (livello di evidenza C).
4. Periodica valutazione dopo trapianto cardiaco (livello di evidenza C).
5. Candidati per trapianto renale, epatico o polmonare con età ≥ 40 anni come valutazione pre-trapianto (livello di evidenza C).

Classe III

1. Angina in pazienti in cui l'intervento di rivascularizzazione dovrebbe essere evitato (livello di evidenza C).
2. Angina in pazienti in cui l'intervento di rivascularizzazione è inappropriato per la scarsa aspettativa di vita (livello di evidenza C).
3. Come test di screening per CAD in pazienti asintomatici (livello di evidenza C).
4. Dopo CABG o PTCA quando non c'è evidenza di ischemia ai test non invasivi a meno che il paziente ha dato il consenso per la ricerca (livello di evidenza C).
5. Calificazioni coronariche alla fluoroscopia o ad altri tests di screening senza i criteri elencati sopra (livello di evidenza C).

2.1.10. Schema di strategia diagnostico-terapeutica per un paziente con angina stabile

Percorso diagnostico-terapeutico

- Identificare il grado di "rischio" (seguire tab. 2.1 a pag. 10).

- Individuare la presenza di fattori precipitanti (ipertensione arteriosa, anemia, scompenso cardiaco, tachicardia, vizi valvolari).
- In caso di angina somministrare nitroglicerina od isosorbide dinitrato sublinguale (es. Carvasin 1 cp da 5 mg sublinguale). Consigliabile la posizione seduta, valutazione e monitoraggio attento della pressione arteriosa.
- Terapia cronica con antiaggreganti: l'acido acetilsalicilico se non controindicato va sempre impiegato (da 100 a 325 mg, esempio Cardioaspirina 100 mg 1 cp dopo il pasto principale).
- β -bloccanti: da somministrare sempre in assenza di controindicazioni.

β -Bloccanti: dosi usate nell'angina da sforzo ⁷	
Propranololo (Inderal cp 40-80)	40 mg x 2/die (da aumentare fino a 160 x 2)
Atenololo (Atenol, Tenormin, Seles- β cp 100 mg)	50-100 mg/die (in un'unica somministrazione)
Metoprololo (Lopresor, Seloken, 100 mg o Seloken R 200 mg)	50-100 mg x 2/die
Carvedilolo (Carvipress, Dilatrend cp 12.5-25-50 mg)	25-50 mg x 2/die

- Terapia cronica con nitrati:

Nitrati: dosi usate nell'angina da sforzo ⁷	
Isosorbide mononitrato (Duronitrin 60 mg, Elan 20-40 ed R 50 mg, Monocinque 20-40 ed R 50-80 mg, Monoket 20-40 ed R 50mg, Ismo cp 20 e Diffutab 40 mg, Leicester 20-40 ed R 60 mg)	20 mg x 3/die (da aumentare a seconda della sintomatologia). Le formulazioni retard 1 cp/die
Cerotti transdermici da 5-10-15 mg (Ade-sitrin, Deponit, Minitran, Nitro-Dur, Nitroderm TTS, Venitran T).	5 mg 1 sist/die da aumentare a seconda della sintomatologia

- Terapia sostitutiva con Ca-antagonisti non diidropiridinici (in casi di impossibilità ad utilizzare i β -bloccanti).
- Terapia con Ca-antagonisti in triplice associazione con β -bloccanti e nitrati (oltre ovviamente agli antiaggreganti). In questo caso da evitare diltiazem e verapamil, da favorire i composti diidropiridinici (es. l'amlodipina **Antacal** o **Norvasc** 5 mg). I β -bloccanti antagonizzano la tachicardia indotta dai diidropiridinici.
- Terapia con statine se colesterolo LDL > 100 mg/dl alla sera.
- Considerare esame coronarografico se terapia medica inefficace o se il paziente è ad alto rischio.

2.2. Sindromi coronariche acute

Le sindromi coronariche acute includono **angina instabile**, **infarto senza sopraslivellamento del tratto ST**, **infarto miocardico non "Q"** ed **infarto miocardico acuto (IMA)** (fig. 2.1).

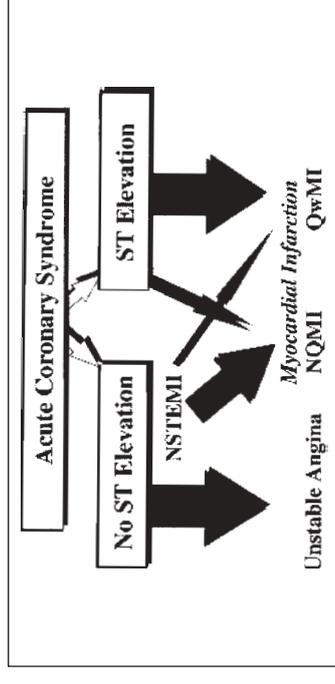


Figura 2.1. ACC/AHA 2002: Classificazione delle sindromi coronariche acute

2.3. Angina instabile

Oltre che sull'assenza di chiare modificazioni elettrocardiografiche ed enzimatiche diagnostiche di un infarto miocardico, la definizione di angina instabile si basa sulla presenza di tre criteri: 1) **recente angina ingravescente** (< 2 mesi, più grave, prolungata e frequente), che si sovrappone ad una preesistente angina da sforzo relativamente stabile; 2) **angina di nuova insorgenza** (meno di due mesi) scatenata da minimi sforzi; 3) **angina a riposo** o da minimo sforzo (i cui sintomi durano più di 20 min se non interrotti dalla somministrazione di nitroglicerina sublinguale)^{2,3} (tab. 2.2).

Tabella 2.2. Classificazione dell'angina instabile

Angina Instabile: La Classificazione di Braunwald			
Condizioni Cliniche			
Gravità	A - Sviluppo in presenza di condizioni extracardiache che intensificano l'ischemia miocardica (angina secondaria).	B - Sviluppo in assenza di condizioni extra-cardiache (angina primaria).	C - Sviluppo entro 2 settimane dall'infarto miocardico (angina post-infartuale).
Classe I: Angina di nuova insorgenza, grave o accelerata con assenza di dolore a riposo negli ultimi 2 mesi	IA	IB	IC
Classe II: Angina a riposo, subacuta. Dolore a riposo nell'ultimo mese ma non nelle ultime 48 ore	IIA	IIIB	IIIC
Classe III: Angina a riposo, acuta. Uno o più episodi di angor a riposo nelle ultime 48 ore	IIIA	IIIB-Trop- neg IIIB-Trop- pos	IIIC

2.3.1. Trattamento dell'angina instabile ed infarto senza soprasslivellamento del tratto ST

I farmaci antiplatefibrinici⁸

Tre classi di farmaci antiplatefibrinici rappresentano il trattamento cardine dell'angina instabile: l'acido-acetilsalicilico, le tienopiridine (ticlopidina e clopidogrel) e gli inibitori della glicoproteina (GP) IIb-IIIa.

È stato dimostrato che l'aspirina da sola riduce il rischio di morte/IMA approssimativamente del 50% nei pazienti con sindromi coronariche acute. Riduce, inoltre, il rischio di eventi cardiovascolari per almeno 2 anni in pazienti con infarto miocardico, angina stabile ed instabile.

Grazie al rapido inizio di azione e alla safety superiore rispetto alla ticlopidina, il **clopidogrel** (Plavix) è la tienopiridina oggi consigliata nel trattamento dell'angina instabile.

Per quanto riguarda gli inibitori della GP IIb/IIIa, i risultati dello studio GUSTO IV-ACS hanno dimostrato che l'**abciximab** non è indicato nei pazienti con UA/NSTEMI (infarto miocardico senza soprasslivellamento del tratto ST) che **non sono** programmati per intervento di rivascularizzazione miocardica percutanea. Mentre ovviamente rappresenta un trattamento fondamentale per i pazienti che sono candidati ad una strategia invasiva (vedi sezione terapia). Il trattamento con **tirofiban**, in categorie simili di pazienti, non programmati per strategia invasiva, ha documentato, nello studio PRISM-PLUS, un beneficio **solo** in categorie di pazienti a più alto rischio (TIMI risk score ≥ 4). Le raccomandazioni per l'utilizzo di queste categorie di farmaci sono elencate di seguito.

Quali pazienti con SCA devono essere trattati con inibitori della GP IIb/IIIa?

Dovrebbero essere usati in tutti i pazienti in cui è programmata una PTCA, in pazienti ad alto rischio e, in particolare, in pazienti con persistenza di sottoslivellamento del tratto ST o livelli elevati di troponina.

Le linee guida della Società Europea di Cardiologia e dell'ACC/AHA (2002) considerano l'uso degli inibitori della GP IIb/IIIa in Classe I, livello di evidenza A, per tutti i pazienti con ACS ad alto rischio, nell'angina instabile o nell'IM senza soprasslivellamento del tratto ST basandosi sui risultati degli studi PRISM, PRISM-PLUS, PUR-SUIT, e CAPTURE.

Terapia di associazione Clopidogrel-Inibitori della GP IIb/IIIa

Alcuni trials non randomizzati hanno valutato l'associazione di **clopidogrel ed inibitori della GP IIb/IIIa**. Attente analisi retrospettive hanno suggerito che questa associazione è sicura e valida. Nello studio **EPISTENT** la ticlopidina è stata somministrata a pazienti sottoposti a PTCA+stent che avevano ricevuto abciximab nel laboratorio di emodinamica. Nel trial **TARGET** i pazienti a cui era stato somministrato clopidogrel prima della terapia con abciximab o tirofiban presentavano una frequenza più bassa di

eventi. Nel **CURE** solo una piccola parte di pazienti è stato contemporaneamente trattato con inibitori e clopidogrel e non è evidente un incremento delle emorragie maggiori. Il trattamento di associazione con clopidogrel ed inibitori potrebbe essere considerato nei pazienti ad alto rischio prima della PTCA ma *non* nei pazienti in cui probabilmente è necessario un intervento di CABG urgente (perché potrebbe causare un eccesso di sanguinamento).

Nel trial **CURE** (The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events, N Engl J Med 2001), sono stati randomizzati 12562 pazienti con sindromi coronariche acute senza soprasslivellamento del tratto ST, divisi in due gruppi. Un primo gruppo ha ricevuto terapia con acido acetil salicilico (ASA da 75 a 325 mg/die) + placebo ed un secondo gruppo aspirina + clopidogrel (300 mg come dose di carico seguiti da 75 mg/die) da 3 a 12 mesi (la durata media del trattamento è stata di nove mesi). A *nove mesi* l'incidenza di morte per cause cardiovascolari/IM/stroke (end point primario) si è verificata nel 9,28% dei pazienti del gruppo aspirina + clopidogrel e nel 11,4% dei pazienti del gruppo aspirina + placebo. L'ischemia refrattaria (definita come modifiche all'ECG nonostante il trattamento almeno con un agente antianginoso ed un agente antitrombotico) si è verificata nel 16,5% dei pazienti con clopidogrel e nel 18,8% dei pazienti in trattamento con placebo. Sono state evidenziate differenze significative nella riduzione degli eventi a trenta giorni ed oltre i trenta giorni. I benefici della terapia con clopidogrel sono stati simili sia nei pazienti che presentavano di base un aumento degli enzimi che nel gruppo senza modifiche enzimatiche. L'aumento dell'1% dei sanguinamenti maggiori si è verificato nel gruppo aspirina + clopidogrel (3,6% vs. 2,7% in pazienti trattati con sola aspirina, $p < .01$) ma non ci sono state differenze significative nell'incidenza delle emorragie gravi o dello stroke emorragico. La terapia con clopidogrel è, quindi, indicata sia in acuto che a lungo termine in aggiunta all'aspirina in pazienti con SCA a rischio intermedio. Non ci sono dati, invece, sulla superiorità della terapia con clopidogrel rispetto alle piccole molecole che inibiscono la GP IIb/IIIa nei pazienti ad alto rischio. In questi pazienti, la terapia ottimale potrebbe essere l'associazione di clopidogrel ed inibitori. Circa 1.500 pazienti sottoposti a CABG nel CURE erano in terapia con clopidogrel, e non hanno presentato un eccessivo incremento di sanguinamento. La terapia con clopidogrel è stata, in questi casi, **sospesa 5 giorni prima** dell'intervento chirurgico.

2.3.2. Trattamento dell'angina instabile in accordo con le linee guida AHA/ACC 2002⁸

Classe I

1. La terapia antiplatefibrinica dovrebbe essere iniziata immediatamente. L'ASA dovrebbe essere somministrato prima possibile dopo la presentazione dei sintomi e continuato indefinitamente (livello di evidenza: A).
2. Il *clopidogrel* dovrebbe essere somministrato all'ospedalizzazione in pazienti con intolleranza all'ASA per ipersensibilità o problemi gastrointestinali maggiori (livello di evidenza A).

3. In pazienti ospedalizzati in cui è programmata una strategia *non* invasiva, il *clonidogrel* dovrebbe essere associato all'ASA prima possibile o alla dimissione e la terapia protratta per un mese (livello di evidenza A) o per 9 mesi (livello di evidenza: B).
4. Un inibitore della GP IIb/IIIa, dovrebbe essere somministrato, in aggiunta all'ASA e all'eparina, in pazienti per cui è programmato il cateterismo e la PTCA e dovrebbe essere somministrato subito prima della PTCA (livello di evidenza: A).
5. In pazienti in cui è programmata la PTCA e che non sono ad alto rischio di sanguinamento, il *clonidogrel* può essere utilizzato e continuato per 1 mese (livello di evidenza A) o per 9 mesi (livello di evidenza B).
6. In pazienti in cui è programmato l'intervento chirurgico, che assumono *clonidogrel*, il farmaco dovrebbe essere sospeso 5 o 7 giorni prima dell'intervento (livello di evidenza B).

Classe IIa

1. **Eptifibatide** o **tirofiban** dovrebbero essere somministrati, in aggiunta ad ASA ed eparina ev o sottocute, a pazienti con ischemia refrattaria, elevata troponina, o *alto rischio* quando *non* è pianificata una strategia invasiva (livello di evidenza A).
2. Un inibitore della GP IIb/IIIa dovrebbe essere somministrato in pazienti che sono già in terapia con eparina, ASA, e *clonidogrel* quando cateterismo e PTCA sono pianificate. Gli inibitori della IIb/IIIa dovrebbero essere somministrati subito prima della PCI (livello di evidenza B).

Classe IIb

1. Eptifibatide o tirofiban, in aggiunta all'ASA ed all'eparina ev o sottocutanea, a pazienti senza ischemia refrattaria, non ad alto rischio ed in cui la PTCA non è programmata (livello di evidenza A).

Classe III

1. Terapia fibrinolitica ev in pazienti senza acuto soprasslivellamento dell'ST, un puro infarto miocardico posteriore e senza presunto nuovo blocco di branca sinistra (livello di evidenza A).
2. Somministrazione di abcximab in pazienti in cui non è programmata la PTCA (livello di evidenza A).

A queste si aggiungono le raccomandazioni per la terapia standard dell'angina instabile⁹.

Classe I

1. **Riposo a letto** con monitoraggio ECGrafico per valutare ischemia ed eventuali aritmie in pazienti con dolore toracico (livello di evidenza C).
2. **Nitrati** sublinguali o spray, seguiti dalla somministrazione endovenosa, per un immediato sollievo del dolore e dei sintomi associati (livello di evidenza C).
3. Supplemento di **ossigeno** per i pazienti con cianosi o distress respiratorio; pulsossimetro od emogasanalisi per determinare la saturazione di ossigeno (mantenere la saturazione di O₂

superiore al 90%), continuare la somministrazione di ossigeno in presenza di ipossia (livello di evidenza C).

4. **Morfina** solfato intravenosa quando i sintomi non sono immediatamente risolti con la nitroglicerina o in presenza di edema polmonare acuto o se è presente severa agitazione (livello di evidenza C).
5. **β -bloccanti**, con somministrazione ev della prima dose se è presente angor, seguita dalla somministrazione orale, in assenza di controindicazioni (livello di evidenza B).
6. In pazienti con ischemia refrattaria o ricorrente, quando i β -bloccanti sono controindicati si può utilizzare come terapia iniziale un calcio antagonista non diidropiridinico (es. verapamil o diltiazem), in assenza di severa disfunzione ventricolare sinistra od altre controindicazioni (livello di evidenza B).
7. ACE-inibitori quando persiste ipertensione nonostante il trattamento con nitroglicerina o β -bloccanti in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra o scompenso cardiaco e in pazienti diabetici con sindrome coronarica acuta (ACS) (livello di evidenza B).

Classe IIa

1. Calcioantagonisti long-acting per os nell'ischemia ricorrente in assenza di controindicazioni e quando β -bloccanti e nitrati sono stati già usati (livello di evidenza: C).
2. Un ACE-inibitore per tutti i pazienti con ACS (livello di evidenza B).
3. Contropulsatore aortico (IABP intraaortic balloon pump) in ischemia severa continua o ricorrente nonostante la terapia medica intensiva o in caso di instabilità emodinamica prima o dopo un'angiografia coronarica (livello di evidenza C).

Classe IIb

1. Calcioantagonista non diidropiridinico a rilascio prolungato invece del β -bloccante (livello di evidenza B).
2. Calcioantagonista diidropiridinico a rilascio immediato in presenza di terapia con β -bloccante (livello di evidenza B).

Classe III

1. Nitroglicerina od altri nitrati entro 24 ore dall'uso di sildenafil (Viagra) (livello di evidenza C).
2. Calcioantagonista diidropiridinico a rilascio immediato in assenza di terapia con β -bloccante (livello di evidenza A).

2.3.3. Raccomandazioni per l'utilizzo dell'eparina⁸

Pazienti con una sindrome coronarica acuta (SCA) a rischio alto od intermedio dovrebbero essere trattati con eparina a basso peso molecolare o eparina non frazionata ev in assenza di controindicazioni (tab. 2.3). La dose iniziale dell'eparina non frazio-

Tabella 2.3. Terapia con antiplastrinici ed eparina nelle sindromi coronariche acute

Possibile sindrome coronarica acuta	Verosimile/definita sindrome coronarica acuta	Definita sindrome coronarica acuta con cath lab o PCI o paziente ad alto rischio
Aspirina	Aspirina + LMWH sottocute o eparina e.v. + Clopidogrel	Aspirina + LMWH sottocute o eparina e.v. + Inibitori della GP IIb/IIIa + Clopidogrel

nata dovrebbe essere di 5.000 IU in bolo seguita da infusione di 1.000 IU/h in pazienti con un peso \geq 80 kg e 800 IU/h in pazienti che pesano meno di 80 kg e mantenere l'aPTT tra 50 e 70 sec. L'infusione può essere continuata per 2 o 5 giorni o fino alla rivascolarizzazione. L'aPTT deve essere misurato 6 ore dopo ogni cambiamento di dosaggio e le dosi devono essere riaggustate se necessario.

Se è presente ischemia ricorrente, l'aPTT dovrebbe essere misurato subito. Se è un valore sub-terapeutico (aPTT $<$ 50") può essere utilizzato un bolo di eparina. Il cateterismo cardiaco urgente in vista di una successiva rivascolarizzazione è indicato se gli episodi ischemici sono prolungati ed associati a modifiche elettrocardiografiche nonostante un aPTT terapeutico. Quando si interrompe l'infusione di eparina, il paziente deve essere monitorato attentamente per eventi ischemici nelle successive 24 ore.

L'eparina a basso peso molecolare dovrebbe essere considerata un'alternativa all'eparina non frazionata. Le linee guida dell'European Society of Cardiology e American College of Chest Physicians, raccomandano l'eparina a basso peso molecolare come agente antitrombotico di scelta. I pazienti con trombocitopenia eparina-indotta (HIT), non devono essere trattati con eparina a basso peso molecolare (Fraxiparina, Clexane, Fragmin) perché il farmaco ha un alto grado di cross-reactivity *in vitro* con l'anticorpo che causa questa patologia. Nella HIT si formano anticorpi diretti contro il complesso fattore 4 piastrinico-eparina che, legandosi alle piastrine le attiva, generando, quindi, non solo una trombocitopenia, ma anche il rilascio di microparticelle procoagulanti che possono stimolare la produzione di trombina, causare danno endoteliale e trombotosi. Esistono due forme di HIT: una più lieve, benigna, che porta ad una conta piastrinica raramente inferiore a 100.000/mm³ ed un'altra (tipo II od immunomediata) con conta piastrinica $<$ 20.000/mm³. Una volta che si sospetti questa patologia, qualunque esposizione all'eparina dovrebbe essere interrotta. L'utilizzo di inibitori diretti della trombina (es. lepirudina *Refludan*, 0,4 mg/kg in 15-20 sec ed infusione di 0,15 mg/kg per 2-10 giorni in base alle indicazioni cliniche) determina riduzione degli eventi paradossalmente trombotici della HIT.

Le linee guida AHA/ACC 2002⁸ forniscono indicazioni sull'utilizzo dell'eparina in caso di angina instabile:

Classe I

1. La terapia anticoagulante con eparina a basso peso molecolare (LMWH) o eparina non frazionata ev (UFH) dovrebbe essere aggiunta alla terapia antiplastrinica con ASA o clopidogrel (livello di evidenza A).

Classe IIa

1. L'enoxaparina (Clexane) è preferibile all'UFH come anticoagulante.

2.3.4. L'importanza della stratificazione del rischio

Le sindromi coronariche instabili sono caratterizzate da severe, ma a volte transitori, episodi di ischemia miocardica, causata da una critica ostruzione del flusso coronarico. Questi episodi sono dovuti a più meccanismi fisiopatologici che interferiscono con l'apporto di ossigeno al miocardio. La spontanea rottura della placca aterosclerotica (stenosi vulnerabile) può scatenare angina instabile, IMA o morte improvvisa a causa della formazione del trombo. La rottura della placca provoca un'occlusione totale o subtotale che può portare ad una progressione silente del processo occlusivo o ad una sindrome coronarica acuta. L'angiografia coronarica non può predire la vulnerabilità della placca, ma può evidenziare la stenosi e a volte il trombo. L'angina instabile ha spesso una durata clinica $<$ 2 mesi ed è caratterizzata angiograficamente da un'alta incidenza di lesioni complesse (trombosi, dissezioni ecc.). La stratificazione del **rischio** è importante per stabilire la prognosi di ogni singolo paziente (tab. 2.4).

Tabella 2.4. Come si stratifica il rischio in pazienti con angina instabile

Caratteristiche	"Rischio" a breve termine di morte o infarto miocardico non fatale in pazienti con angina instabile		
	Rischio alto Presenza di almeno uno dei sottolencati episodi:	Rischio intermedio Non caratteristiche di "alto rischio" ma più di uno dei fattori seguenti:	Rischio basso Non caratteristiche di "alto" o "intermedio rischio" ma presenza di fattori seguenti:
Storia	Sintomi ischemici accelerati nel tempo nelle precedenti 48 h	Progresso IM, malattia cerebrovascolare o periferica, o CABG, precedente utilizzo di aspirina	
Caratteri del dolore	Prolungato dolore toracico (> 20 min)	Angina a riposo (< 20 min) o sensibile alla nitroglicerina sublinguale.	Angina di nuova insorgenza o passaggio alla classe III o IV/CCS in meno di 2 settimane senza prolungata (< 20) angina a riposo ma con moderata od alta probabilità di CAD.

Da ACC/AHA 2002 Guideline for the management of patients with UA/NSTEMI. † Misurare il coefficiente di variazione ed il 99 percentile nella propria popolazione: In molti laboratori italiani rischio intermedio: Tni $>$ 0,04 ma $<$ 0,1 ng/ml.

Tabella 2.4. Segue

"Rischio" a breve termine di morte o infarto miocardico non fatale in pazienti con angina instabile			
Caratteristiche	Rischio alto Presenza di almeno uno dei sottoelencati episodi:	Rischio intermedio Non caratteristiche di "alto rischio" ma più di uno dei fattori seguenti:	Rischio basso Non caratteristiche di "alto" o "intermedio rischio" ma presenza dei fattori seguenti:
Segni clinici	Edema polmonare verosimilmente correlato all'ischemia. Soffio peggiorato o di nuova insorgenza. S ₃ od altro nuovo tono aggiunto. Ipotensione, bradicardia, tachicardia.	Età > 70 anni	
ECG	Angina a riposo con modifiche del tratto ST ≥ 1 mm Nuovo o presunto tale blocco di branca sinistro Tachicardia ventricolare sostenuta	Onde Q patologiche o depressione del tratto ST < 1 mm	ECG normale o immodificato durante un episodio di dolore toracico
Markers cardiaci	Elevati (TnT o TnI > 0.1 ng/ml)	Lievemente elevati (TnT o TnI > 0.01* ma < 0.1 ng/ml)	Normali

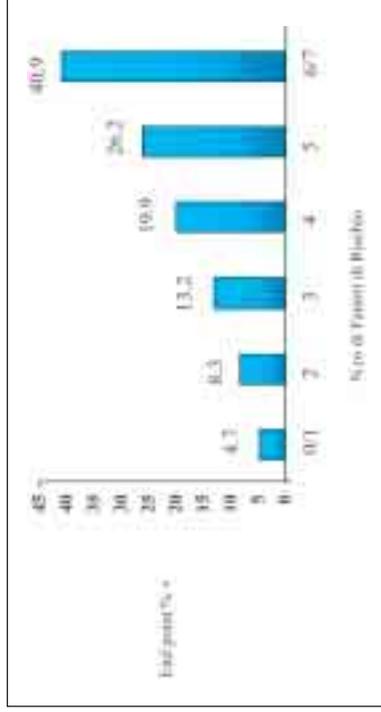
Da ACC/AHA 2002 Guideline for the management of patients with UA/NSTEMI. (* Misurare il coefficiente di variazione ed il 99° percentile nella propria popolazione: In molti laboratori italiani: rischio intermedio: TnI > 0.04 ma < 0.1 ng/ml).

2.3.5. TIMI risk score

Nella pratica clinica, per la valutazione della prognosi partendo dalle condizioni di base di un paziente, è utilizzato, nonostante i suoi limiti, il **TIMI Risk Score**¹⁰. Un totale di 12 caratteristiche è stato proposto come predittore variabile di rischio per sviluppare un evento. Da queste 12 caratteristiche ne sono state ricavate 7 da un modello di regressione logistica multivariata, attraverso il quale è stato valutato il peso statistico di ogni possibile variabile. I parametri che effettivamente avevano un peso statistico come predittori di prognosi sono sette e di seguito elencati:

1. Età, ≥ 65 anni
2. Almeno tre fattori di rischio per CAD
3. Significativa stenosi coronarica (stenosi coronarica $\geq 50\%$)
4. Alterazioni del tratto ST
5. Severi sintomi anginosi (≥ 2 episodi di angina nelle ultime 24 ore)
6. Utilizzo di aspirina negli ultimi 7 giorni
7. Elevati markers cardiaci

Figura 2.2. TIMI risk score
* Frequenza di morte per tutte le cause, infarto del miocardio, ischemia severa e ricorrente che richiede rivascolarizzazione urgente.



Il risk score si calcola assegnando il valore 1 ad ogni fattore e caratterizzando il paziente a seconda del numero di fattori di rischio presenti come mostrato in fig. 2.2.

La frequenza degli eventi si incrementa significativamente all'aumento del TIMI Risk Score.

Le linee guida AHA/ACC 2002⁸ indicano 2 diverse strategie di trattamento del paziente con UA/NSTEMI: una strategia precocemente invasiva ed una strategia precocemente conservativa. Nel primo caso l'angiografia coronarica è eseguita in pazienti senza controindicazioni cliniche alla rivascolarizzazione coronarica, nel secondo caso, l'angiografia coronarica è riservata ai pazienti con evidenza di ischemia ricorrente (angina a riposo o per minimo sforzo o modifiche del tratto ST) o stress test fortemente positivo nonostante una vigorosa terapia medica. Vari trials hanno messo a confronto le due strategie, e, anche se i risultati non sono stati in tutti concordanti, il **TACTICS-TIMI 18**, il **FRISC II** ed il **RIITA 3 Trial** hanno evidenziato un beneficio nei pazienti trattati con strategia invasiva.

Secondo le linee guida in pazienti con angina instabile la strategia invasiva è indicata quando:

2.3.6. Strategia invasiva in pazienti con angina instabile o infarto senza sopraslivellamento del tratto ST

Classe I

1. Una strategia invasiva precoce in pazienti con UA/NSTEMI senza importanti comorbidità è indicata quando sono presenti indicatori di "alto rischio" (livello di evidenza A):
 - Angina/ischemia ricorrente a riposo o dopo minime attività nonostante un'intensiva terapia antischemica
 - Elevata TnT o TnI
 - Sottoslivellamento del tratto ST nuovo o presumibilmente nuovo
 - Angina/ischemia ricorrente con sintomi di scompenso cardiaco, ritmo di galoppo, edema polmonare, nuovi o peggiorati toni o soffi

- Ridotta funzione sistolica del ventricolo sinistro (FE < 40% in studi non invasivi)
 - Instabilità emodinamica
 - Tachicardia ventricolare sostenuta
 - Angioplastica entro 6 mesi
 - Peggioro CABG
2. In assenza di queste caratteristiche, entrambe le strategie dovrebbero essere presentate al paziente ospedalizzato senza controindicazioni alla rivascularizzazione (livello di evidenza B).

Classe IIa

1. Una strategia invasiva precoce con ripetuti episodi di angina nonostante terapia e senza evidenza di ischemia ongoing od alto rischio (livello di evidenza C).

Classe III

1. Angiografia coronarica in pazienti con importanti comorbidità (patologie epatiche o renali, cancro), in cui il rischio della rivascularizzazione è superiore al beneficio (evidenza C).
2. Angiografia coronarica in pazienti con dolore toracico acuto o con bassa probabilità di ACS (evidenza C).
3. Angiografia coronarica in pazienti che non consentono l'intervento di rivascularizzazione nonostante i sintomi (evidenza C).

In pazienti che presentano angina dopo intervento di rivascularizzazione miocardica mediante angioplastica od intervento di by-pass le linee guida consigliano l'esame angiografico nei seguenti casi:

Classe I

1. Sospetta brusca chiusura o trombosi subacuta intrastent dopo PTCA (livello di evidenza B).
2. Angina ricorrente o alto rischio ai criteri di valutazione non invasivi dopo nove mesi dalla rivascularizzazione percutanea (livello di evidenza C).

Classe IIa

1. Ricorrenti episodi di ischemia sintomatica a 12 mesi dall'intervento di CABG (livello di evidenza B).
2. Evidenza ai test non invasivi di alto rischio presenti dall'immediato post-operatorio (livello di evidenza B).
3. Angina ricorrente inadeguatamente controllata dopo rivascularizzazione (livello di evidenza C).

Classe IIb

1. Paziente asintomatico dopo angioplastica sospetto di restenosi entro il primo mese dall'angioplastica per risposta anormale ai test non invasivi ma senza positività per i criteri ad alto rischio (evidenza B).

2. Angina ricorrente senza criteri di positività ai test non invasivi entro 1 anno dal post-operatorio (evidenza C).
3. Pazienti asintomatici dopo il by-pass nei quali è stato documentato un peggioramento nei successivi test non invasivi ma che non hanno positività per i criteri ad alto rischio (evidenza C).

Classe III

1. Sintomi in pazienti che dopo il by-pass non sono candidati ad una seconda rivascularizzazione (evidenza C).
2. Angiografia di routine in pazienti asintomatici dopo PTCA od altra chirurgia, a meno che non fanno parte di un protocollo di ricerca approvato (evidenza C).

2.3.7. Schema di strategia diagnostico-terapeutica per un paziente con angina instabile

Percorso diagnostico:

- **Identificare il grado di "rischio":**
 - Utilizzare tabella 2.4 pag. 20.
 - Utilizzare TIMI RISK SCORE pag. 21.
- **Considerare esame coronarografico in base al rischio.**
- **O₂ se cianosi, distress respiratorio o alto rischio.**
- **Schema di terapia farmacologica:**
 - **Morfina** (0.2 mg/e.v.) se angina nonostante terapia medica (nitriti).
 - Iniziare subito ac. acetil-salicilico se non controindicato (**Flectadol** 500 mg. 1/2 o 1 fiala e.v.).
 - **Clopidogrel (Plavix)**, 1 cp da 75 mg/die) dovrebbe essere aggiunto in pazienti con rischio intermedio o alto. Il clopidogrel dovrebbe essere evitato in pazienti candidati al CABG (o sospeso 5 giorni prima).
 - **Eparina** (vedi schema terapeutico nella sezione della terapia pag. 136).
 - **Inibitori della GP IIb/IIIa** in tutti i pazienti in cui è programmato l'esame coronarografico (abciximab, **ReoPro** se il cateterismo è programmato nelle 24 ore successive, tirofiban, **Aggrastat** anche dopo le 24 ore). Eptifibatide (**Integrilin**) o tirofiban dovrebbero essere somministrati, a pazienti con ischemia refrattaria, elevata troponina, o alto rischio ed in pazienti in cui non è pianificata una strategia invasiva. (Classe IIA, livello di evidenza: A).
 - Beta bloccanti (atenolo o metoprololo), in assenza di controindicazioni, iniziare con una dose bassa (esempio: **Tenormin** 1/4 o 1/2 fiala e.v.) ed ottimizzare la dose controllando soprattutto la frequenza cardiaca (intervallo P-R e PA).
 - Nitriti (**Venitrin** e.v.) (vedi schema terapeutico nelle sezioni della terapia pag. 74).
 - Controllare l'ipertensione arteriosa (evitando calcio antagonisti diidropiridinici short-acting).
 - Contropulsatore aortico. Il **contropulsatore (IABP)** dovrebbe essere utilizzato in pazienti con angina refrattaria o instabilità emodinamica per stabilizzare il paziente prima di effettuare il cateterismo o l'intervento chirurgico.
 - **Considerare esame coronarografico se terapia medica inefficace o paziente ad alto rischio.**

2.4. Infarto Miocardico Acuto

In accordo con la WHO¹¹ e la Società Europea di Cardiologia¹², la diagnosi di infarto miocardico acuto è basata sulla presenza di *almeno due* dei criteri seguenti: 1) **dolore** precordiale di tipo ischemico; 2) modificazioni dell'**ECG** in tracciati seriati; 3) incremento dei **markers enzimatici** di necrosi delle cellule miocardiche. Una classificazione dei pazienti con dolore toracico tipico o sospetto infarto miocardico si basa sulla presenza o assenza di soprasslivellamento del tratto ST. La maggioranza dei pazienti che presentano dolore precordiale e ST soprasslivellato andrà incontro ad elevazione degli enzimi indicativi di necrosi miocardica e svilupperà o meno onda "Q" all'ECG. Dei pazienti con dolore toracico tipico senza soprasslivellamento del tratto ST, alcuni presenteranno elevazione degli enzimi cardiaci con o senza sviluppo di onda "Q" all'ECG, altri, invece, non mostreranno incremento degli enzimi sierici e saranno classificati, successivamente, come angina instabile.

2.4.1. La nuova definizione di IMA¹³

La nuova definizione di IMA ha stabilito che i seguenti criteri soddisfano la diagnosi di infarto miocardico acuto, in evoluzione o recente:

Aumento dei markers biochimici di necrosi miocardica (preferibilmente troponina; se è utilizzata la troponina, le concentrazioni del marker dovrebbero essere maggiori del valore associato al 10% del coefficiente di variazione, se possibile in 2 determinazioni) con variazioni nei livelli sierici coerenti con il tempo accompagnati da:

- a) **Sintomi ischemici;**
- b) **Sviluppo di onde "Q" patologiche;**
- c) **Modifiche dell'ECG** indicative di ischemia (ST sopra o ST sotto).

In caso di **interventi sull'albero coronarico** (es. angioplastica), non vi sono chiare evidenze che il grado di aumento di troponina dopo angioplastica influenzi la prognosi, per tale motivo, le linee guida italiane suggeriscono di utilizzare, dopo PCI, i criteri convenzionali di IMA.

L'aumento dei markers dovrebbe essere accompagnato da una evidenza strumentale oggettiva di ischemia miocardica quando:

- a) *è disponibile un singolo prelievo;*
- b) *le modifiche dei valori dei markers nel tempo non coincidono con i sintomi.*

È opportuno, per evitare falsi positivi, limitare la determinazione della troponina ai pazienti che hanno una probabilità medio-alta di ischemia miocardica acuta (tab. 2.5).

La troponina mostra una alta specificità e sensibilità potendo identificare anche aree molto piccole (1 gr) di necrosi miocardica¹⁴. Per valore elevato di troponina nel plasma, si intende un'elevazione del marcatore al di sopra del limite di concentrazione pari al 99° percentile ottenuto nel gruppo di riferimento. Se il dosaggio delle troponine car-

Tabella 2.5. Cause di elevazione di Troponina

Miocardite/pericardite
Scompensato cardiaco (compreso l'edema polmonare acuto)
Iipertensione
Iipotenisione (specie se associata ad aritmie cardiache)
Pazienti in condizioni critiche (specie se diabetici)
Iipotroidismo
Cuore polmonare acuto
Trauma cardiaco (contusione miocardica, ablazione, cardioversione, pacing, chirurgia cardiaca)
Tossicità miocardica da chemioterapici
Rigetto nel trapianto renale
Insufficienza renale cronica
Sepsi

Modificata da M Galvani et al "La nuova definizione di infarto miocardico" *Ital Heart J* 2002

diache non è disponibile, la migliore alternativa è rappresentata dal CK-MB (preferibilmente misurata in concentrazione di massa, il valore deve essere > 99° percentile dei valori del gruppo di riferimento in due successivi campioni o una concentrazione massima di CK-MB > 2 volte il limite superiore di riferimento del laboratorio in esame, durante le prime ore dopo l'evento). I campioni di sangue su cui eseguire le determinazioni dovrebbero essere prelevati all'atto del ricovero, **tra le 6 e le 9 ore** dopo ed ancora **tra le 12 e le 24 ore** dopo, se le precedenti determinazioni sono risultate negative e le condizioni cliniche fortemente suggestive di IM in atto¹⁵. Per ridurre al minimo i casi di falsi positivi si valutano insieme due marcatori: uno di rapido aumento nel sangue ed uno con cinetica di rilascio più lenta ma cardiospecifico, come la troponina. La mioglobina attualmente riveste il ruolo di marcatore precoce: è rilevabile nel sangue entro due-tre ore dall'inizio della sintomatologia. La strategia dei "due marcatori" è consigliata se il contesto in cui si agisce permette di modificare il percorso del paziente nel senso di una più precoce dimissione dal dipartimento di emergenza o di una più rapida strategia invasiva. *Il timing dei prelievi consigliato è a 4, 8 e 12 ore dopo l'ammissione, oltre al prelievo basale al momento del ricovero.* La seconda strategia, che impiega solo la troponina, è applicabile in situazioni nelle quali l'urgenza di prendere decisioni cliniche è considerata meno critica od in condizioni in cui la prevalenza della malattia coronarica è significativamente più alta che nel dipartimento di emergenza (per esempio in UTIC). Il timing del prelievo per la troponina, in questi casi è: basale, a **6 e 12 ore** (13).

Recentemente (Morrow e Braunwald, *Circulation* 2003) altri biomarkers sono stati presi in considerazione. La proteina C reattiva (PCR) è importante per individuare uno stato infiammatorio che può portare allo sviluppo di aterosclerosi ed è un predittore di prognosi peggiore a breve e lungo termine nei pazienti con cardiopatia ischemica. Altri biomarkers come il peptide natriuretico atriale e la clearance della creatinina potrebbero in futuro individuare una corretta stratificazione del rischio in pazienti con CAD.

Dal punto di vista elettrocardiografico, la presenza di sopra o sotto-slivellamento del tratto ST e le anomalie dell'onda T, sono indicativi di ischemia miocardica ma non sono di per se sufficienti per la diagnosi di IM. Un ECG che mostri la presenza di criteri indicati in tabella 2.6 è indicativo di IM stabilizzato. Per individuare la parete coinvolta, in caso di IM progressivo può essere consultata la tabella 2.7. Le alterazioni durante la fase acuta (sopraslivellamento del tratto ST, inversione dell'onda T) sono presenti nelle stesse derivazioni a seconda della parete coinvolta.

Tabella 2.6. Modificazioni elettrocardiografiche dell'IM stabilizzato

Qualsiasi tipo di onda Q da V_{1-3} , onda Q > 30 msec (0.03 s) nelle derivazioni I, II, aVL, aVF, V_4 , V_6 , V_6 (le modificazioni dell'onda Q devono essere presenti in due derivazioni contigue e devono essere > 1 mm di profondità).

Modificata da M Galvani et al "La nuova definizione di infarto miocardico" *Ital Heart J* 2002.

Tabella 2.7. Caratteristiche elettrocardiografiche della necrosi

Infarto miocardico anteriore	OS o QR in due o più derivazioni da V_1 a V_4 Ridotta progressione dell'onda R da V_1 a V_4
Infarto miocardico antero-laterale	Presenza di onde Q patologiche in V_{4-5-6}
Infarto miocardico laterale-alto	Onda Q in aVL Onda Q in D_1
Infarto miocardico inferiore	Onda Q in $D_{II,III}$ e aVF
Infarto miocardico infero-laterale	Onda Q in $D_{II,III}$ -aVF indicativa di IMA inferiore e onda Q in V_5 , V_6
Infarto miocardico posteriore	Onda R in V_1 , V_2 con rapporto $R/S \geq 1$ (in pz senza ipertrofia ventricolare destra).

È raccomandato l'utilizzo delle derivazioni V_{7-8} che possono essere utili nel "puro" IM posteriore¹². La diagnosi di IM senza modificazioni all'ECG può essere difficile. In tale situazione la diagnosi si basa sull'andamento temporale delle concentrazioni dei marcatori di danno miocardico. In questo caso la determinazione della troponina è più utile della determinazione della CK-MB. Infatti la troponina è in grado di identificare un sottogruppo di pazienti con un elevato grado di compromissione aterosclerotica dell'albero coronarico con caratteri di "instabilità" a cui si associa una prognosi a lungo termine peggiore rispetto ai pazienti con troponina negativa¹³.

Vi è accordo generale sul fatto che il termine IM rifletta una perdita di miociti (necrosi) causata da un periodo di ischemia prolungata¹¹⁻¹². Tra i sintomi riferibili ad un evento ischemico si annoverano: dolore toracico, epigastrico, al braccio, al polso o alla mano, alla gamba che può insorgere sotto sforzo o a riposo. Il dolore associato all'IM usualmente dura più di 20 minuti ma può essere anche di durata inferiore. Il dolore può spesso

manifestarsi in regione epigastrica (confuso con un indigestione), i sintomi possono includere nausea e vomito di origine dubbia, dispnea persistente secondaria ad insufficienza ventricolare sinistra e astenia inspiegabile, vertigini, capogiri o svenimenti, altri sintomi non spiegabili, o una combinazione di essi¹². La necrosi miocardica può infine manifestarsi con assenza di sintomi: evidenziata solo mediante l'ECG o altri strumenti di indagine. Come supporto per la diagnosi precoce le linee guida europee¹² consigliano l'esecuzione di un ecocardiogramma. Le alterazioni della cinetica segmentaria sono precoci ed evidenti dopo l'occlusione coronarica ma prima della necrosi. Tuttavia non sono specifiche di infarto miocardico acuto, infatti possono essere preesistenti all'evento acuto (pregresso IM) o dovute ad ischemia.

L'ecocardiogramma è particolarmente utile nella *diagnosi differenziale* di un dolore toracico dubbio: dissezione aortica acuta, pericardite, versamento pericardico, embolia polmonare massiva. L'assenza di anomalie della cinetica segmentaria esclude nella maggior parte dei casi un infarto miocardico esteso.

2.4.2. Anatomia patologica

Le cellule miocardiche danneggiate in modo irreversibile vanno incontro ad una tipica necrosi ischemica coagulativa¹⁵ (perdita del nucleo, conservazione della forma cellulare, denaturazione delle proteine strutturali ed enzimatiche con conseguente blocco della proteolisi della cellula), seguita da fibrosi. Ai margini dell'infarto le cellule presentano fini gocce lipidiche nel citoplasma e grossi vacuoli chiari (degenerazione vacuolare o miocitolisi). Dopo una reperfusion precoce dell'area ischemica, i miociti che avevano subito un danno irreversibile possono presentare necrosi a bande di contrazione¹⁵; essa appare in bande trasversali, intensamente eosinofile che interessano l'intero spessore della miofibrilla. Quindi la reperfusion condotta precocemente dopo l'ischemia, permette di salvare le cellule che hanno subito un danno reversibile; viceversa il rapido flusso di Ca^{++} può alterare irreversibilmente alcune cellule in condizioni precarie, a causa dell'abnorme permeabilità delle loro membrane cellulari¹⁵. Sono necessarie almeno sei ore perché la necrosi possa essere identificata da un esame standard macroscopico o microscopico post-mortem. La necrosi completa di tutte le cellule miocardiche a rischio richiede almeno dalle quattro alle sei ore, in funzione della presenza di circolo collaterale nella zona ischemica, dell'occlusione persistente od intermittente dell'arteria coronarica interessata e della sensibilità dei miociti. L'infarto è classificato in base alle dimensioni: microscopico (necrosi focale), piccolo (< 10% della massa ventricolare sinistra), medio (10-30% della massa ventricolare sinistra) e grande (> 30% della massa ventricolare sinistra). Dal punto di vista anatomo-patologico si distingue ancora un IM acuto (caratterizzato dalla presenza di leucociti polimorfonucleati) ed un IM in cicatrizzazione (presenza di cellule mononucleari e fibroblasti ed assenza di polimorfonucleati) o stabilizzato (cicatrice priva di infiltrato cellulare). L'intero processo che porta al quadro tipico dell'infarto stabilizzato richiede usualmente sei o più settimane per essere completo¹³.

2.4.3. Identificazione dell'arteria responsabile dell'IMA all'ECG

L'elettrocardiogramma può essere d'ausilio nell'identificazione dell'arteria correlata all'IMA e guidare verso una precoce strategia invasiva di rivascularizzazione¹⁶. La specificità dell'ECG è tuttavia limitata dalle ampie variazioni individuali dell'anatomia coronarica e dalla presenza di una malattia aterosclerotica coronarica in particolare nei pazienti con storia di infarto pregresso, presenza di circoli collaterali, precedenti interventi di by-pass aorto-coronari. La diagnosi di "sede" dall'ECG è inoltre limitata da un'adeguata rappresentazione delle pareti posteriore, laterale ed apicale del ventricolo sinistro¹⁶. Nonostante questi limiti, l'elettrocardiogramma potrebbe essere un valido aiuto nell'identificazione delle occlusioni prossimali delle coronarie, quando, cioè, ci troviamo di fronte ad un esteso interessamento di miocardio.

Nel caso di **infarto miocardico inferiore** il "culprit vessel" è nell'80% dei casi la coronaria destra, nel 20% l'arteria circonflessa.

- Il coinvolgimento della **coronaria destra** può essere sospettato quando:
- Il sopraslivellamento del tratto ST è maggiore in D_{III} rispetto a D_{II} .
- Il sottoslivellamento speculare del tratto ST è maggiore di 1 mm nelle derivazioni D_I e aVL .

Il sopraslivellamento del tratto ST nella derivazione D_{III} è maggiore rispetto a D_{II} quando è coinvolta la coronaria destra perché il vettore del tratto ST è diretto maggiormente verso destra (III derivazione)¹⁶.

Il coinvolgimento dell'**arteria circonflessa**, può essere invece sospettata quando:

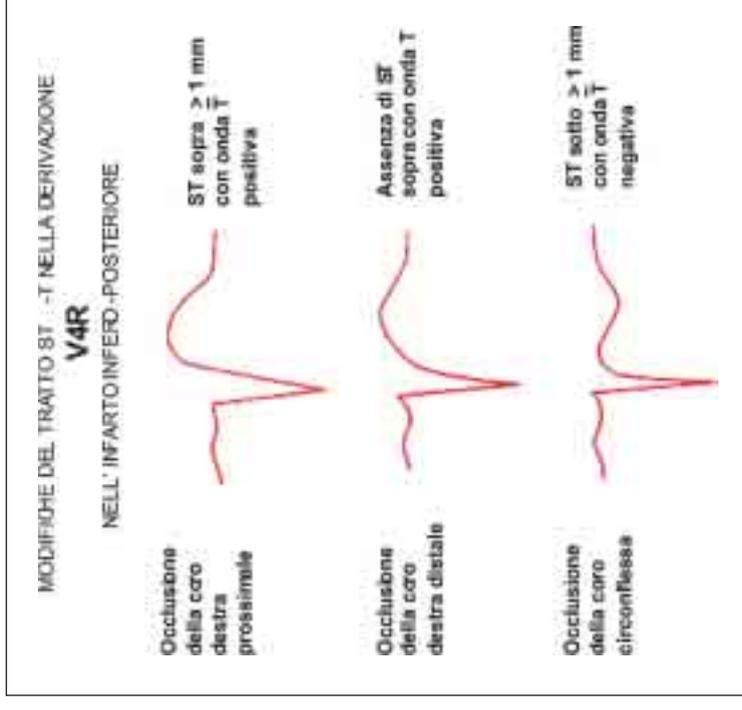
- Il sopraslivellamento del tratto ST non è maggiore in D_{III} rispetto a D_{II} .
- Il segmento ST è isoelettrico o non sottoslivellato in aVL .

Il *sottoslivellamento del tratto ST in V_1 e V_2* con sopraslivellamento di ST in derivazioni inferiori, suggerisce il coinvolgimento dell'arteria circonflessa; questo pattern potrebbe essere causato anche dall'occlusione di una coronaria destra dominante. In altre circostanze il sottoslivellamento di ST in V_1-V_2 indica un infarto della parete posteriore del ventricolo sinistro. L'infarto coinvolgente il ramo circonflesso determina un vettore del segmento ST diretto verso sinistra (derivazione D_{II})¹⁶. La fig. 2.3 riporta i pattern delle modificazioni del tratto ST-T in V_4R nell'infarto infero-posteriore.

Nei pazienti con IM inferiore e/o laterale, il riscontro dell'aumento dell'ampiezza e della durata (≥ 0.04 sec) dell'onda R in V_1-V_2 , un'alta onda T in V_1 , un sottoslivellamento del tratto ST in V_1 e/o V_2 ed un rapporto $R/S > 1$ in V_1 , suggerisce il coinvolgimento concomitante della parete posteriore.

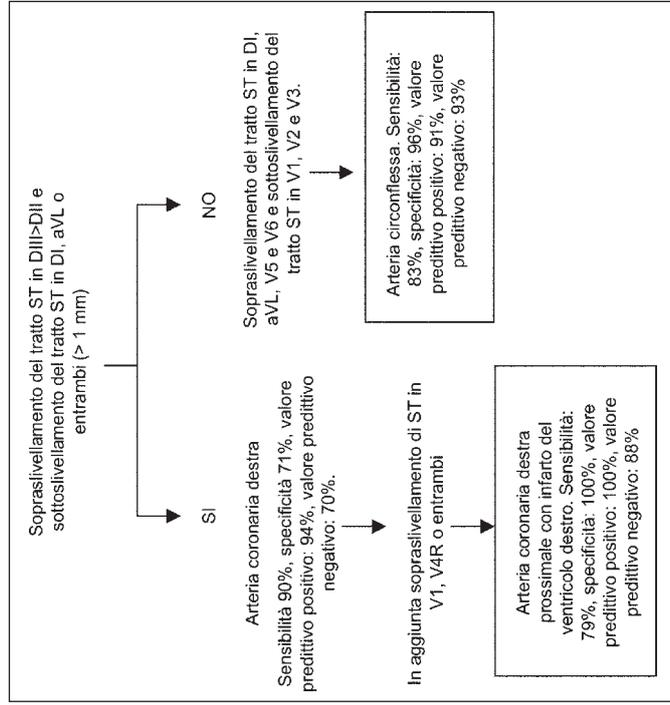
L'**infarto del ventricolo destro** a volte è associato ad IMA inferiore. In genere è causato da un'occlusione del segmento prossimale della coronaria destra. È stato suggerito che un segno importante e specifico di IM destro è la contemporanea presenza di

Figura 2.3. Pattern delle modificazioni del tratto ST-T in V_4R nell'infarto infero-posteriore



sopraslivellamento del tratto ST in V_1 e di sottoslivellamento del tratto ST in V_2 . Comunque il più sensibile segno elettrocardiografico dell'infarto del ventricolo destro è il sopraslivellamento del tratto ST maggiore di 1 mm nella derivazione V_4R con inversione dell'onda T (raramente la presenza di questi segni può essere rilevata oltre le 12 ore dall'IMA)¹⁶. Dall'ECG si può ricavare il primo indizio di un coinvolgimento del ventricolo destro in pazienti con infarto della parete inferiore. La maggior parte dei pazienti con infarto del ventricolo destro presenta un sopraslivellamento del tratto ST nella derivazione V_4R (derivazione precordiale destra in posizione V_4). Un sopraslivellamento transitorio del tratto ST si verifica nell'IMA del ventricolo destro e la presenza di un sopraslivellamento del tratto ST di 0.1 mV o maggiore nelle derivazioni V_4R , V_3R , V_6R in pazienti con sintomi clinici di infarto miocardico è altamente sensibile e specifico per la diagnosi di infarto del ventricolo destro. Il sopraslivellamento del tratto ST in derivazioni V_1-V_4 dovuto ad IMA del ventricolo destro potrebbe essere confuso con un infarto antero-settale. Il sopraslivellamento del tratto ST in derivazione V_1 associato a sopraslivellamento in derivazioni inferiori (generalmente più marcato in D_{III} rispetto a D_{II}), è correlato con alta probabilità ad infarto del ventricolo destro (fig. 2.4).

Figura 2.4. Infarto inferiore



Infarto miocardico anteriore. Il sopraslivellamento del tratto ST in derivazioni V_1 - V_2 - V_3 indicano un'occlusione dell'arteria discendente anteriore (fig. 2.5). Un sopraslivellamento di ST in V_3 ed in aVL in associazione con **sottoslivellamento del tratto ST più di 1 mm in aVF** indica un'occlusione del ramo discendente anteriore *prossimale* (in questo caso il vettore del segmento ST è diretto verso le derivazioni V_1 , aVL , aVR e lontana

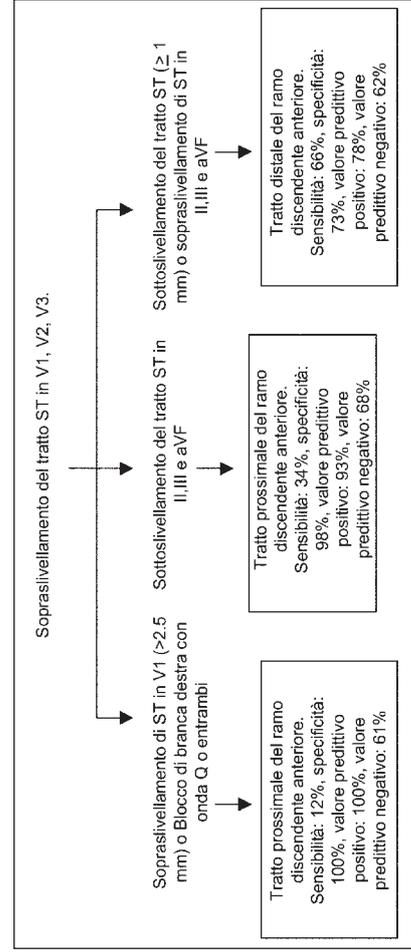


Figura 2.5. Infarto anteriore

no dalle derivazioni inferiori). Mentre, il sopraslivellamento del tratto ST in derivazioni V_1 , V_2 e V_3 senza significativo sottoslivellamento nelle derivazioni inferiori suggerisce l'occlusione del ramo discendente anteriore dopo l'origine del I ramo diagonale. Il sopraslivellamento del tratto ST in derivazioni V_1 , V_2 e V_3 con sopraslivellamento del tratto ST in derivazioni inferiori suggerisce un'occlusione del ramo discendente anteriore distale all'origine del I ramo diagonale, il ramo discendente anteriore, in questi casi, fornisce anche la vascolarizzazione della regione infero-apicale del ventricolo sinistro. La comparsa di un blocco di branca destro con un'onda Q che precede l'onda R in V_1 è un marker specifico anche se poco sensibile di un'occlusione prossimale del ramo discendente anteriore ed è associato un IMA settale¹⁶.

Nel caso della presenza di blocco di branca sinistra l'identificazione di un IMA è molto difficile. Un indicatore di IMA potrebbe essere considerato un cambiamento nella direzione del tratto ST. Quest'ultimo è, di solito, concordante con la direzione del complesso QRS; una modifica della concordanza come ad esempio un sottoslivellamento del tratto ST almeno di 1 mm in V_1 , V_2 o V_3 o in derivazioni II, III, aVF e la presenza di sopraslivellamento in V_3 di almeno 1 mm potrebbe far pensare ad un evento ischemico. Inoltre un eccessivo sopraslivellamento del tratto ST (> 5 mm) è suggestivo di un evento ischemico anche in presenza di blocco di branca sinistro.

2.4.4. Vascolarizzazione del sistema di conduzione: complicanze durante IMA ed indicazioni alla stimolazione elettrica transitoria o permanente

Il **nodo del seno** è vascolarizzato dall'arteria coronaria destra nel 60% dei casi e dall'arteria circonflessa nel 40%. Il **nodo atrioventricolare**, invece, è irrorato dalla coronaria destra nel 90% dei casi e dall'arteria circonflessa nel 10%. Il fascio di His è irrorato da una diramazione della coronaria destra con un piccolo contributo da parte dei rami settali della discendente anteriore. Il fascio di His si divide all'interno del setto interventricolare in una branca destra ed in una branca sinistra. La branca destra è irrorata quasi completamente dai rami settali della discendente anteriore. Alcuni collaterali della coronaria destra e della circonflessa possono contribuire all'irrorazione di questa branca. La branca sinistra si divide precocemente nel fascio anteriore e nel fascio posteriore. Il primo è irrorato completamente dai rami settali della discendente anteriore ed è particolarmente sensibile all'insulto ischemico¹⁶. La porzione prossimale del fascio posteriore è irrorato dall'arteria del nodo atrioventricolare (ramo della coronaria destra) e dai rami settali della discendente anteriore. La porzione distale del fascio posteriore ha una duplice vascolarizzazione: i rami settali anteriori (discendente anteriore) e posteriori (discendente posteriore)³.

Anomalie elettriche dovute ad anomalie nel sistema di conduzione si possono verificare subito o dopo ore o giorni da un **IMA infertore**. Bradicardia sinusale o blocco atrioventricolare (compreso il blocco A-V completo) si possono verificare entro le prime due ore dall'IMA come conseguenza di un ipertono vagale. Queste condizioni si possono risolvere entro 24 ore e sono in genere sensibili all'atropina¹⁶. Successivamente

te si possono verificare blocchi A-V di grado avanzato (blocco A-V di II o di III grado). La causa deve essere ricercata nell'edema e nel locale accumulo di adenosina. In questa fase i blocchi sono meno sensibili all'atropina e potrebbero rispondere all'aminofillina. Nel corso di **infarto miocardico inferiore** il blocco AV totale è in genere associato ad un ritmo di scappamento ventricolare di 40-60 battiti/minuto. È in genere asintomatico ma può precipitare con instabilità emodinamica, dovuta all'asincronia atrio-ventricolare. È generalmente transitorio e può risolversi entro 5-7 giorni o persistere per due settimane²³.

- Il management (16) dei disturbi di conduzione post-infartuali dipende dai sintomi associati:
- Le braditarmie **entro le prime** ore dall'IMA rispondono all'atropina. Il disturbo di conduzione che persiste o che compare **dopo** le prime **24 ore** non risponde all'atropina.
- Se il paziente è emodinamicamente instabile, se vi è peggioramento dell'ischemia o presenza di aritmie ventricolari deve essere posizionato un pace-maker temporaneo. Il posizionamento del catetere in atrio destro (o in seno coronarico) e in ventricolo destro permette il ripristino della sincronia atrio-ventricolare ed il miglioramento delle condizioni emodinamiche.
- Nella maggior parte dei casi i disturbi di conduzione legati ad IMA inferiore si risolvono entro 2 settimane e non richiedono l'impianto di un pace-maker definitivo.

Nell'**infarto miocardico anteriore**, i disturbi di conduzione non sono legati ad ipertono vagale ma a necrosi del sistema di conduzione intramiocardica. I disturbi aritmici si verificano quando, a causa dell'occlusione al tratto prossimale del ramo discendente anteriore, viene meno la vascolarizzazione del miocardio specifico di conduzione da parte dei rami settali. L'allungamento del PR conseguente all'IMA anteriore è raramente dovuto ad ischemia del nodo AV (nella maggior parte dei casi, infatti, il nodo AV è irrorato da rami della coronaria destra)¹⁶. Più frequentemente la necrosi del setto interventricolare è associata ad allungamento del PR dovuto al coinvolgimento del sistema di conduzione sotto il nodo AV. In questa situazione è associato anche uno slargamento del QRS (> 0.12 sec) con un pattern tipo blocco di branca destra¹⁷.

In caso di IMA anteriore, il blocco AV è frequentemente di II grado tipo Mobitz II ed è associato ad ischemia del sistema HIS-Purkinje. L'arresto cardiaco si può verificare in caso di massiva necrosi del setto interventricolare. Si verifica entro le prime 24 ore dall'IMA ed è preceduto dallo sviluppo di blocco di branca destro con associata deviazione assiale destra o sinistra (nel blocco di branca destra associato con IMA anteriore un'onda Q precede l'onda R in V1 (QR in V1).

La percentuale di mortalità correlata con l'arresto cardiaco durante IMA anteriore è molto alta (80%) ed è frequentemente correlata con lo sviluppo di insufficienza di pompa come conseguenza di una necrosi estesa del muscolo cardiaco¹⁶.

Nell'IMA anteriore vi è indicazione al posizionamento di un pacemaker temporaneo in due casi:

- Quando l'**allungamento dell'intervallo PR** è associato a **blocco di branca destra** di nuova comparsa (QR in V1) e con **emblocco anteriore o emblocco posteriore sinistro**.

• Blocco di branca sinistra e destra alternante.

Sono riportate di seguito le indicazioni da linee guida ACC/AHA sul posizionamento del pace-maker temporaneo o permanente dopo infarto acuto del miocardio (tab. 2.8):

Tabella 2.8. Pace-maker temporaneo o definitivo dopo IMA

Pace maker temporaneo		Pace maker definitivo	
Classe I		Classe I	
Asistolia		Persistenza di blocco AV di II grado nel sistema His-Purkinje con blocco di branca bifascicolare.	
Bradycardia sintomatica (compresa la bradicardia sinusale o il blocco tipo Mobitz I con ipotensione).		Blocco AV di III grado nel sistema His-Purkinje o sottoHisiano.	
Blocco di branca bilaterale (blocco di branca alternante o blocco di branca destro alternante con emblocco anteriore o posteriore sinistro).		Transitorio blocco AV di grado avanzato (II o III) intranodale con associato blocco di branca.	
Blocco bifascicolare di nuova insorgenza (blocco di branca destro con emblocco anteriore o posteriore sinistro o blocco di branca sinistro).		Persistenza di blocco AV di II o III grado sintomatico.	
Blocco AV di II grado tipo Mobitz II.			
Classe IIa		Classe IIa	
Blocco di branca destro con emblocco anteriore o posteriore sinistro di comparsa indeterminata.		Nessuna.	
Blocco di branca destro con allungamento dell'intervallo PR.			
Blocco di branca sinistra di nuova od indeterminata comparsa.			
Pause sinusali ricorrenti che non rispondono alla somministrazione di atropina.			
Classe IIb		Classe IIb	
Blocco bifascicolare di comparsa indeterminata.		Persistenza di blocco AV di II o III grado intranodale.	
Classe III		Classe III	
Allungamento dell'intervallo PR.		Disturbo di conduzione atrioventricolare transitorio in assenza di difetti di conduzione intraventricolari.	
Blocco AV di II grado tipo Mobitz I con emodinamica stabile.		Transitorio blocco AV in presenza di isolato emblocco anteriore sinistro.	
Ritmo idioventricolare accelerato.		Emblocco anteriore sinistro acquisito in assenza di blocco AV.	
Blocco di branca destro o blocco fascicolare presistente all'IMA.		Persistenza di blocco AV di I grado in presenza di blocco di branca di comparsa indeterminata.	

Le **tachiaritmie** che si verificano durante infarto miocardico acuto sono in genere dovute a ripertensione dopo terapia trombolitica, ad alterazione del tono simpatico, ad instabilità emodinamica. La tachicardia sinusale è generalmente causata da un ipertono adrenergico ed è indice di scompenso emodinamico. La comparsa di fibrillazione atriale (altra evenienza frequente) può essere associata a incremento del tono vagale, aumento della pressione atriale, in-

farto atriale o pericardite. La comparsa di fibrillazione atriale è associata con una prognosi peggiore a prescindere dalla sede dell'IMA. Extrasistolia ventricolare è molto frequente durante l'IMA ma in genere non è associata a peggioramento della prognosi. La comparsa di tachicardia ventricolare monomorfa sostenuta (con una frequenza cardiaca sopra i 150/min) non è generalmente frequente, ad eccezione della presenza di una preesistente zona necrotica o di un IMA esteso¹⁶.

In alcuni casi l'IMA può esordire con fibrillazione ventricolare; episodi di fibrillazione ventricolare possono verificarsi anche successivamente (dopo due o tre settimane): in questo caso sono indicativi di progressiva disfunzione di pompa. La presenza di infarto miocardico anteriore, blocco di branca destra e frazione di eiezione $\leq 35\%$ è associata a ricorrenti episodi di tachicardia ventricolare o fibrillazione ventricolare anche dopo due-tre settimane dall'evento ischemico. La presenza di fibrillazione ventricolare durante trombolisi potrebbe essere correlata ad una mancata reperfusion dell'arteria responsabile: è un'indicazione all'invio del paziente in emodinamica per una strategia invasiva (PTCA rescue).

2.4.5. Particolari situazioni cliniche: procedure di angioplastica e by-pass

Un'elevazione dei marcatori biochimici dopo un'angiografia coronarica od uno stenting coronarico, è indicativa di morte cellulare. Poiché questa necrosi consegue ad un'ischemia miocardica, dovrebbe essere definita come IM in accordo con i nuovi criteri¹³. Gli infarti di piccole dimensioni sono più frequenti e probabilmente conseguono a fenomeni di microembolizzazione derivati dalla frantumazione della lesione aterosclerotica durante la procedura o dal trombo sito a livello della lesione colpevole. Il rischio di eventi cardiaci successivi è correlato al grado di aumento della troponina o di CK-MB e la prognosi di questi individui è normalmente peggiore di quella dei pazienti che non hanno aumento dei markers. Dopo procedure di rivascularizzazione percutanea, elevazioni della CK-MB si riscontrano nel 5-30% dei pazienti, mentre per le trombolisi la percentuale varia dal 30 al 40% dei casi. Lo sviluppo di nuove onde Q all'ECG è molto raro (0.4% dopo stent). I predittori più importanti di mortalità sono la presenza di nuove onde Q all'ECG e l'elevazione del **CK-MB > 8 volte** il limite superiore di riferimento¹³. Anche l'aumento dei valori di **Troponina (> 1** il valore pre-procedurale) indica una prognosi peggiore. Se la procedura è stata effettuata con successo, il grado di necrosi sarà evidentemente piccolo, se questo danno si innesta su una funzione contrattile globale conservata, la prognosi a lungo termine non dovrebbe essere significativamente alterata. In caso di disfunzione ventricolare preesistente, un nuovo danno potrà avere grossi riflessi sulla prognosi futura¹³. Mancano, comunque, ancora studi definitivi sull'argomento, per cui un danno iatrogeno post-rivascularizzazione non può essere definito come IM.

Il danno miocardico che si realizza in un contesto cardiocirurgico, è causato da diversi meccanismi: trauma diretto, sutura, inadeguata perfusione, inadeguata protezione cellulare, ansia, embolizzazione a partenza dei grafts. Anche in questo caso non sono presenti dati definitivi, esiste, comunque, una relazione tra entità del danno miocardico espressa dall'elevazione dei markers e prognosi, a breve termine del paziente.

2.4.6. Terapia fibrinolitica nell'IMA con ST sopra

In generale, ogni paziente che presenta al tracciato persistente sopraslivellamento del tratto ST o comparsa ex novo di blocco di branca sinistra dovrebbe essere inviato alla terapia ripercussiva mediante PTCA o mediante fibrinolisi. Lo schema di seguito riportato indica i criteri per lo screening del dolore toracico, la diagnosi di IMA e la somministrazione di terapia trombolitica e può essere utilizzato anche dal personale paramedico (tab. 2.9):

Tabella 2.9. Terapia Fibrinolitica nell'IMA con ST sopra: quando?

	SI	NO
Dolore toracico in atto (≥ 20 minuti e < 12 ore)	X	
Paziente orientato e collaborante	X	
Età > 35 anni (40 se donna)	X	
Storia di stroke o TIA		X
Disturbi della coagulazione noti		X
Emorragia interna attiva da meno di 2 settimane		X
Intervento chirurgico o trauma da meno di 2 settimane		X
Malattia terminale		X
Insufficienza epatica o renale		X
Uso di anticoagulanti		X
Pressione arteriosa > 180/110 mmHg (controindicazione relativa)		X
Alterazioni elettrocardiografiche (ST sopra persistente o BBSn di nuova insorgenza)	X	

Modificato da: the management of patients with acute myocardial infarction (ACC/AHA) April, 2000

La tabella 2.10, mostra, invece, tutte le controindicazioni assolute e relative all'uso dei trombolitici.

Tabella 2.10. Controindicazioni alla terapia fibrinolitica

Controindicazioni assolute
Emorragia interna attiva (escluso flusso mestruale).
Sospetta dissecazione aortica.
Recente trauma cranico o neoplasia intracranica.
Anamnesi di stroke di natura emorragica.
Chirurgia maggiore o trauma < 2 settimane.
Controindicazioni relative
Pressione arteriosa > 180/110 in almeno due misurazioni.
Anamnesi di ipertensione arteriosa cronica e grave con o senza trattamento farmacologico.
Ulcera peptica attiva.
Anamnesi per accidente cerebrovascolare.
Nota diatesi emorragica od uso corrente di anticoagulanti.
Rianimazione cardiopolmonare prolungata o traumatica.
Retinopatia diabetica emorragica od altre condizioni oftalmiche emorragiche.
Gravidanza.
Precedente trattamento con streptochinasi o APSAC (nei primi 6-9 mesi dalla somministrazione) per la risomministrazione di streptochinasi

Modificato da Braunwald "Heart Disease" 6 edition

Tabella 2.11. Modalità di somministrazione e dosaggio dei fibrinolitici nell'IMA

Farmaco	Modalità di somministrazione	Dose	Eparina
TNK-Tpa <i>Tenecteplase</i> <i>(Metalyse)</i>	ev bolo	30 mg se < 60 kg 35 mg se > 60 e < 70 kg 40 mg se > 70 e < 80 kg 45 mg se > 80 e < 90 kg 50 mg se ≥ 90 kg	Si, in base al peso e aPTT per 24-48 h
Alteplase rPA <i>(Actilyse)</i>	ev bolo + infusione	15 mg in bolo + 0,75 mg/kg fino a 50 mg in 30 min + 0,5 mg/kg fino a 35 mg in 60 min	Si, bolo di 4000 UI, + circa 1000 UI/h (mantenendo aPTT 1,5-2 volte superiore al valore basale, tra 50-70 secondi, per 48 h)
Retepulse rPA <i>(Rapilysin)</i>	ev bolo	10 + 10 U a distanza di 30 min	Si, bolo di 4000 UI, + circa 1000 UI/h in base aPTT per 24/48 h
Streptochinasi <i>(Streptase)</i>	ev in 60 min in 100 ml di soluzione salina 0,9%	1.500.000 UI	Calciparina s.c. 12.500 UI x 2 della quarta ora
Urochinasi <i>(Ukidan)</i>	ev in 60 min	1.500.000 UI	Si, 10000 UI in bolo, 1000 UI/h
SCUPA <i>(Prourochinasi)</i>	ev bolo + infusione	20 mg + 60 mg in 60 min	Si, 20 UI/kg/h
Lanoteplase nPA	ev bolo	120.000 UI/kg	Si, bolo di 4000 UI, + circa 1000 UI in base aPTT
Staflochinasi	ev infusione	10-20 mg in 30 min	Si, in base aPTT

Il beneficio del trattamento fibrinolitico¹² è dimostrato entro 12 ore dall'insorgenza dei sintomi. La prima ora è "d'oro" perché permette di ottenere una riduzione drammatica della mortalità. Nel trial **MITI**, t-PA ed ASA sono stati somministrati prima possibile: la riperfusione entro 70' ha ridotto la mortalità precoce dall'8,7% all'1,2% e l'area infartuale dall'11,2 al 4,9% rispetto alla riperfusione entro 180'. Nel trial **GUSTO** la mortalità prevista mostra una riduzione del 50% nel trattamento con t-PA+ASA+eparina con inizio medio della riperfusione a 165'. Il **GISSI 1** e l'**ISIS 2** mostrano i dati della riperfusione a 4-6 ore, con una riduzione della mortalità di circa 22% (streptochinasi senza ASA). Un intervento tardivo (7-12 ore) mostra comunque una riduzione della mortalità, ma, meno efficiente rispetto alla somministrazione precoce⁷. In accordo con l'analisi della Fibrinolytic Therapy Trialist (FTT), per i pazienti che presentano soprallivellamento del tratto ST o nuovo blocco di branca sinistro e sono sottoposti alla fibrinolisi entro 6 ore dall'insorgenza dei sintomi sono evitate 30 morti per 1000 pz trattati, entro 7-12 ore sono evitate 20 morti per 1000 pz trattati. Oltre le 12 ore non sono evidenti benefici nel gruppo trattato¹². La terapia trombolitica è associata ad una piccola

ma significativa percentuale di **stroke** (3,9 su 1000 pz trattati) con un eccesso di eventi nel primo giorno dopo il trattamento. Gli stroke precoci sono da attribuire nella maggior parte dei casi ad emorragia cerebrale, gli stroke tardivi, più frequentemente ad episodi embolici o trombotici. Predittori significativi di emorragia intracranica sono: età avanzata, precedente ipertensione o malattia cerebrovascolare, ipertensione sistolica o diastolica all'ingresso, sesso femminile. I sanguinamenti maggiori non cerebrali, si verificano nel 4-13% dei pazienti trattati¹². Nello studio **GUSTO** (Global Utilisation of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for occluded coronary arteries) è stato utilizzato un protocollo di somministrazione di t-PA (Actilyse) accelerato, in 90' anziché nelle classiche 3 ore. Questa modalità di somministrazione, associata con eparina ev (in modo da mantenere livelli di aPTT terapeutici) ha dato risultati ancora più soddisfacenti in termini di efficacia, dimostrata come riduzione della mortalità, della terapia trombolitica. Sono state studiate numerose varianti del t-PA. Il doppio bolo di r-PA (reteplase, rapilysin) non offre maggiori vantaggi, rispetto al t-PA accelerato. Il singolo bolo (peso dipendente) di TNK-tPA (tenecteplase, Metalyse) è equivalente al t-PA accelerato per la mortalità a 30 giorni presenta un numero minore di sanguinamenti non cerebrali¹² e presenta un vantaggio pratico nella somministrazione. La streptochinasi non dovrebbe essere risomministrata, perché gli anticorpi anti-streptochinasi persistono per almeno 10 anni. Il t-PA non determina formazione di anticorpi. È da evitare la risomministrazione di agenti fibrinolitici per l'alta percentuale di complicanze emorragiche.

È riportato nella tabella 2.13 uno schema con le principali indicazioni farmacologiche, da linea guida (ACC/AHA 2000), del paziente con infarto miocardico acuto.

Il management dell'infarto miocardico acuto è mirato alla riperfusione della zona miocardica interessata. Nella tabella successiva (2.12) sono elencati i predittori elettrocardiografici di riperfusione dopo terapia fibrinolitica:

Tabella 2.12. Predittori elettrocardiografici di riperfusione

La risoluzione del soprallivellamento del tratto ST è un eccellente marker di riperfusione tissutale. È un marker correlato ad una prognosi più favorevole a 30 giorni ed ad 1 mese.
La persistenza di ST soprallivellato entro 90' dopo la trombolisi è un'indicazione all'angioplastica rescue.
Una riduzione maggiore del 70% del soprallivellamento del tratto ST nelle derivazioni che presentavano il maggiore soprallivellamento è associata ad una prognosi più favorevole.
L'inversione dell'onda T che si verifica entro 4 ore dalla terapia riperfusiva è un segno molto specifico di riperfusione.
L'inversione dell'onda T che si verifica dopo 4 ore è da considerarsi, invece, come la normale evoluzione dell'IMA e non è indice di riperfusione.
La presenza di un ritmo idioventricolare accelerato (è sostenuto da un centro ventricolare che scarica a frequenza relativamente bassa, in competizione con l'attività elettrica del segnapassi dominante; ha una frequenza cardiaca da 60 a 120/min e segue di solito ad extrasistoli ventricolari frequenti). Questo ritmo è generalmente benigno e nelle forme asintomatiche non è indicata alcuna terapia medica.
Extrasistoli ventricolari possono anche essere associati alla riperfusione. Tachicardia ventricolare polimorfa e fibrillazione atriale a volte si associano alla riperfusione ma in alcuni casi sono dei markers di persistenza dell'occlusione arteriosa.

2.4.7. Pazienti con IMA: quale terapia?

Nello schema seguente (tab. 2.13) è riportata la terapia standard per un paziente con infarto miocardico acuto ad eccezione della terapia fibrinolitica trattata in precedenza.

Tabella 2.13. Pazienti con IMA con ST sopra: terapia in associazione alla fibrinolisi			
Terapia farmacologica	Prime 24 ore	Dopo le prime 24 ore	Dimissione
Ac. Acetilsalicilico	Almeno 325 mg	Da 325 a 180 mg/die	81-100 mg/die
Eparina non frazionata (UFH)	In vena (ev), in pz trattati con alteplase/reteplase. 60 U/kg in bolo, 12 U/kg/h in infusione (max 4000 UI in bolo e 1000 U/h in infusione per pazienti > 70 kg) mantenendo l'aPTT tra 50-70 sec.	48 ore per i pazienti trattati con alteplase/reteplase.	Coumadin per 3-6 mesi se è presente tromboembolia intraventricolare o fibrillazione atriale cronica.
(Eparina a basso peso molecolare (LMWH))	Sottocute (sc) 1 mg/kg b. i. d. per pz con IMA senza ST sopra o in tutti i pazienti trattati con trombolitici se non ci sono controindicazioni.		
Beta-bloccanti*	Metoprololo ev (15 mg diviso in tre dosi), Atenololo ev (10 mg diviso in due dosi).	Metoprololo orale 50-100 mg giornalieri o Atenololo 50-100 mg/die o altri β-bloccanti.	Terapia β-bloccante per os.
ACE-inibitori	Da iniziare a bassa dose e precocemente valutando valori di pressione arteriosa (es, Enalapril 5 mg 1/2 cp x 2 o 1 cp x 2 da aumentare progressivamente fino alla dose massima).	Giornalmente per più di 6 settimane.	Più a lungo se è presente scompenso cardiaco sinistro o se la FE ≤ 40%.
Nitroglicerina	In vena per 24-48 ore se non ci sono controindicazioni.	Solo se c'è ischemia in atto od ipertensione non controllata.	Orale per ischemia residua.
Statine		A lungo termine se i valori di LDL > 100 mg/dl	
Terapia non farmacologica			
Dieta		Dieta povera di grassi	Raccomandare una dieta povera di grassi
Fumo	Raccomandare di smettere di fumare	Raccomandare di smettere di fumare	Raccomandare di smettere di fumare
Esercizio	Educazione all'esercizio		Regolari esercizi aerobici
Prova da sforzo in predimissione		In predimissione	Cateterismo in pazienti con ischemia significativa
Valutazione funzione sistolica	Ecocardiogramma	Ecocardiogramma	ACE-I se la FE ≤ 40% o persistentano scompenso cardiaco
Riabilitazione cardiologica		Inizio dell'esercizio	Programmi ed esercizi domiciliari

*Controindicazioni relative: FC < 60 bpm, intervallo PR > 0.24 sec. Pas < 100 mmHg, BAV di I o II, segni di ipoperfusione periferica, severa disfunzione ventricolare sinistra.
Modificato da: ACC/AHA: The management of patients with acute myocardial infarction, April 2000.

Le ultime linee guida della Società Europea di Cardiologia sottolineano l'importanza del controllo glicemico in pazienti diabetici con sindromi coronariche acute. Nello studio DIGAMI (Circulation 1999) pazienti con infarto miocardico acuto e diabete mellito sono stati randomizzati in due gruppi: uno riceveva trattamento con insulina in soluzione glucosata per 24 ore o più, seguita da somministrazione sottocutanea di insulina; il secondo gruppo è stato trattato con la terapia antidiabetica di routine. Durante un follow-up medio di 3.4 anni, il 33% dei pazienti trattati con insulina è deceduto, verso il 44% dei pazienti nel gruppo controllo. Gli effetti positivi della somministrazione di glucosio ed insulina, sono stati più evidenti in pazienti a basso rischio, non trattati precedentemente con insulina. Probabilmente il supporto metabolico acuto al miocardio, il controllo della glicemia a lungo termine, gli effetti antiinfiammatori, giocano un ruolo chiave nella riduzione della mortalità. È in corso il DIGAMI II per la valutazione della superiorità degli effetti acuti o cronici del trattamento glucosio/insulina.

2.4.8. Stratificazione del rischio

Anche nei pazienti con IMA, come nelle sindromi coronariche acute senza ST sopra, è di fondamentale importanza la stratificazione del rischio, per la possibilità di trasportare velocemente il paziente in Unità che abbiano Emodinamica e Cardiocirurgia.

In generale i parametri clinici più semplici che definiscono un paziente ad alto rischio, sono elencati nella tabella 2.14:

Tabella 2.14. Profilo ad alto rischio in corso di IMA con ST sopra

Frequenza cardiaca ≥ 100 bpm
PA ≤ 100 mmHg
Edema polmonare
Shock

La Classificazione secondo Killip (tab. 2.15) rimane un punto di partenza per la stratificazione del rischio mediante esame fisico:

Tabella 2.15. Classificazione della classe Killip nell'IMA

Classe	
I	Rantoli e terzo tono assenti
II	Rantoli su < del 50% dei campi polmonari
III	Rantoli su > del 50% dei campi polmonari (edema polmonare)
IV	Shock cardiogeno

La figura seguente (2.6) presenta uno score di valutazione del rischio nell'IMA.

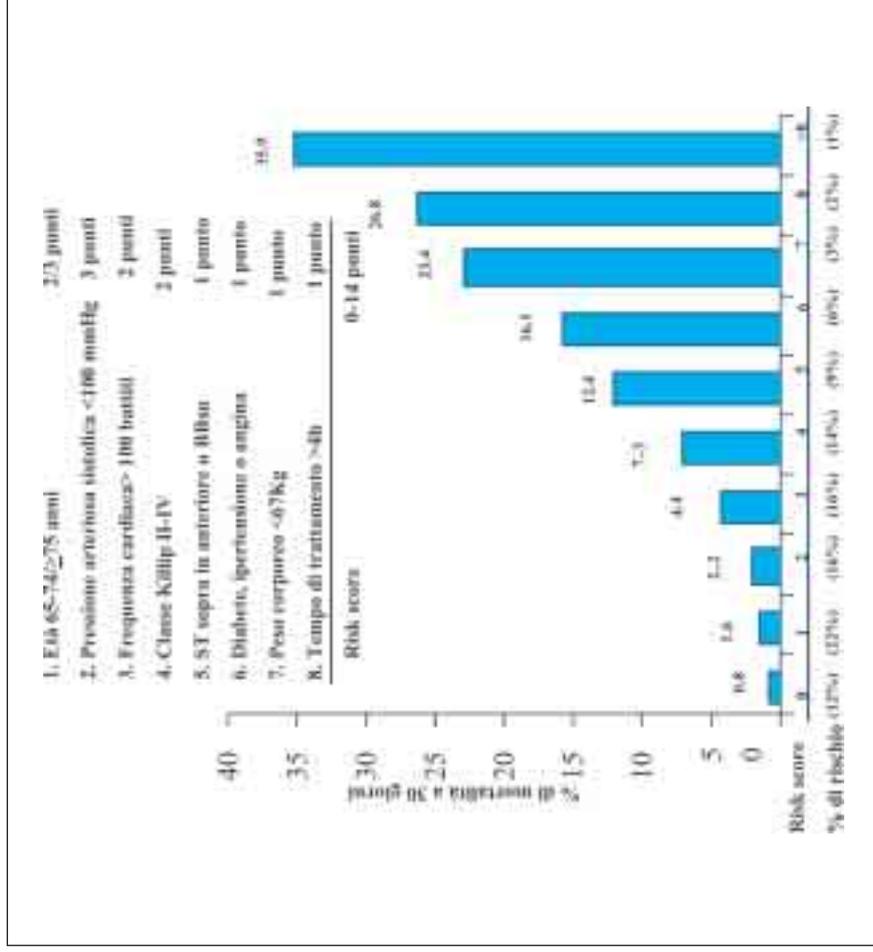


Figura 2.6. Risk score IMA (da Braunwald "Heart disease")

2.4.9. Monitoraggio emodinamico: classi di Forrester

Il monitoraggio emodinamico è indicato per la valutazione terapeutica del paziente instabile. È effettuato nei pazienti con scompenso cardiaco severo od ingravescente, nei casi di edema polmonare acuto refrattario, nello shock cardiogeno, nella sindrome da bassa gittata, nell'ipotensione persistente anche dopo carico idrico e nel sospetto di complicanze meccaniche. Il suo valore diagnostico è essenziale per definire il miglior trattamento possibile nella gestione dei pazienti con le complicanze sopraelencate. La classificazione più nota ed utilizzata è stata proposta da Forrester ed è costituita da 4 classi emodinamiche¹⁸ individuate sulla base di un indice cardiaco $\geq 0 < 2,1$ l/min/m² e sulla pressione capillare polmonare $> 0 \leq 18$ mmHg (tab. 2.16).

Tabella 2.16. Classificazione di Forrester

Classe 1 – Infarto non complicato	Trattamento
<p>Dopo i sintomi della fase acuta, non presentano manifestazioni cliniche di rilievo</p> <p>Classe IA: Pz spesso di età inferiore a 65 anni, di sesso maschile, al primo infarto, con alterazioni ECG in meno di 5 derivazioni.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Normale obiettività toracica e cardiaca, (Killip I). - Normale emogasanalisi. - Ecocardiogramma: FE > 35%. - Indice cardiaco (IC) > 2,1 l/min/m² - Pressione capillare polmonare (PCWP) ≤ 18 mmHg <p>Classe IB (Sindrome ipercinetica clinica): Pz giovani con IMA ant., ipertensione, tachicardia, toni cardiaci scoccanti, 4 tono, i parametri clinici, strumentali ed emodinamici, sono quelli della classe precedente.</p>	<p>Il trattamento con β-bloccanti e nitroderivati può essere sospeso dopo 24 h; deve essere continuato invece, il trattamento con antiaggreganti e ACE-I. Il monitoraggio invasivo non è indicato.</p> <p>Indicazione elettiva ha il trattamento con β-bloccanti.</p>
Classe 2 – Edema polmonare acuto	
<p>Pazienti che si caratterizzano per la comparsa di segni clinici e strumentali di congestione polmonare, a causa di una pressione capillare polmonare elevata (> 18 mmHg). La portata cardiaca non è generalmente compromessa (IC > 2,1 l/min/m²).</p> <p>Classe IA (Deficit diastolico): La riduzione della distensibilità del ventricolo sinistro all'ecocardiogramma è l'elemento fondamentale per l'inquadramento.</p> <p>Classe IB (Deficit sistolico): L'IC è sempre normale e la pressione capillare elevata, i valori pressori sono tendenzialmente bassi.</p>	<p>I trattamenti d'elezione sono rappresentati da nitrati e diuretici, rivolti a ridurre il precarico. Vasodilatatori arteriosi (ACE-I, nitroprussiato sodico).</p> <p>Nei casi (rari) di deficit solo diastolico il trattamento d'elezione è con farmaci β-bloccanti, eseguito con attenzione per non virare verso la bassa portata cardiaca.</p>
Classe 3 – Quadro di ipovolemia	
<p>Pazienti che per eccessiva diaforesi o per reazioni vagali o farmacologiche intense hanno subito una riduzione eccessiva del precarico, che si è tradotta immediatamente in una riduzione dell'indice cardiaco (IC < 2,1 l/min/m²) e normale pressione capillare. Presentano spesso le caratteristiche emodinamiche di questa classe: gli IMA con coinvolgimento del ventricolo destro, che non sostiene un precarico idoneo per le prestazioni del ventricolo sinistro.</p>	<p>Bisogna garantire in questi casi un'idonea pressione di riempimento del ventricolo destro (VD) con l'infusione controllata di liquidi. È opportuno ricorrere a bassi dosaggi di catecolamine (dopamina, dobutamina), che migliorino le prestazioni del VD e garantiscano una FC > 60 bpm.</p>
Classe 4 – Shock cardiogeno e Sindrome da bassa portata prolungata	
<p>Può comparire sin dall'esordio della malattia o nelle fasi successive, man mano che progredisce la compromissione contrattile. Può essere spesso conseguenza di complicanze meccaniche come la distruzione del papillare, la rottura del setto interventricolare, o la rottura, con perdita temporanea, della parete libera del ventricolo destro.</p>	<p>Prognosi grave. Utilizzo di inotropi catecolaminergici (dopamina, adrenalina). Utilizzo di supporto meccanico con contropulsatore aortico.</p>

La classificazione, attualmente, può essere ben definita anche sulla base dei dati ecocardiografici, con l'accortezza che laddove non vi sia una malattia polmonare severa o un gradiente transvalvolare mitralico, la pressione diastolica polmonare venga assimilata alla pressione capillare polmonare¹⁸ (fig. 2.7).

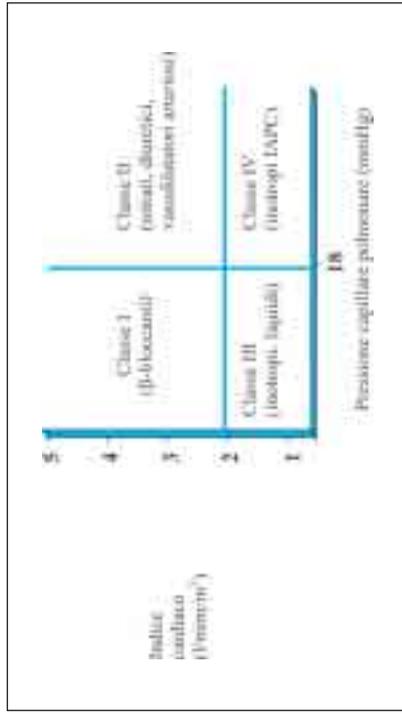


Figura 2.7. Classificazione di Forrester
Modificata da "A Guide to Interpretation of Hemodynamic Data in the Coronary Care Unit".

Le linee guida^{19,20} ACC/AHA consigliano di dividere il periodo del post-infarto in tre momenti successivi e distinti, non necessariamente simili per tutti i pazienti. La suddivisione è, infatti, arbitraria per la difficoltà di individuare un comune punto di partenza in tutti i pazienti. Sono stati inclusi nel gruppo dei pazienti con ST sopraslivellato anche i pazienti con dolore toracico tipico e nuovo, o presunta tale, insorgenza di blocco di branca sinistra all'ECG che maschera la diagnosi di IMA.

Nel primo periodo, quando il paziente è ancora in terapia intensiva, se presenta sopraslivellamento del tratto ST o blocco di branca di nuova insorgenza, la coronarografia è indicata come preludio alla PTCA primaria in alternativa alla trombolisi.

Il secondo periodo è relativo al trasferimento del paziente nel reparto di cardiologia (tab. 2.19). Durante questa fase la necessità del ricorso alla coronarografia è determinata dallo sviluppo di alcune complicazioni dell'infarto, come angina post-infarctuale, scompenso cardiaco successivi a difetti interventricolari (DIV), disfunzione di muscolo papillare o persistenza di aritmie maligne entro le prime 24 ore dall'infarto. L'ultimo periodo dall'infarto, durante il quale la coronarografia potrebbe essere utile è al momento della dimissione per la stratificazione del rischio o in presenza di stress test positivo.

2.4.10. L'angioplastica primaria^{19,12}

Trials clinici randomizzati e controllati che hanno confrontato la PTCA primaria e la trombolisi, sono concordi nell'identificare nell'approccio di tipo meccanico la terapia più efficace nei pazienti con sopraslivellamento del tratto ST quando è presente nella struttura o c'è la possibilità di un precoce trasferimento in un laboratorio di emodinamica con personale esperto e qualificato (tab. 2.17). La ricanalizzazione dell'arteria responsabile dell'infarto ed il ripristino di un flusso adeguato in una larga maggioranza di pazienti determina un miglior recupero funzionale del miocardio²⁰. L'**angioplastica primaria** definita come angioplastica o stenting senza precedente o concomitante trattamento fibrinolitico è, secondo le linee guida dell'ESC 2003, l'**opzione terapeutica da preferire entro 90' dal primo contatto medico e quan-**

Tabella 2.17. Linee Guida AHA/ACC (2001) per la PCI primaria

Raccomandazioni per PCI primaria in pazienti con IMA transmurale in alternativa alla trombolisi	
Classe I	Classe IIIa
<p>Come alternativa alla terapia trombolitica in pazienti con IMA e sopraslivellamento del tratto ST, o nuovo o presunto tale blocco di branca sinistra, che possono essere sottoposti a PCI dell'arteria responsabile dell'infarto a ≤ 12 h (generalmente entro 90') dall'inizio della sintomatologia ischemica o a > 12 h se persistono i sintomi), se può essere eseguito in modo tempestivo, da personale specializzato (> 75 PTCA/anno/operatore) in un appropriato laboratorio (> 200 procedure/anno e con reperibilità cardiocirurgica). (ev. A)</p> <p>In pazienti che a 36 h da un IMA presentano persistenza di sopraslivellamento del tratto ST/fonda Q o nuovo BBSn che sviluppano shock cardiogeno, hanno < 75 aa e la rivascularizzazione può essere eseguita da personale specializzato in un appropriato laboratorio. (ev. A)</p>	<p>Come strategia riprofusiva in candidati che hanno una controindicazione a terapia trombolitica (ev. C)</p> <p>PCI elettiva di arteria non responsabile dell'IMA (ev. C)</p>
	<p>In pazienti con IMA che:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hanno ricevuto terapia fibrinolitica entro 12 h e non hanno sintomi di ischemia miocardica. Sono eleggibili per la terapia trombolitica e la PCI primaria dovrebbe essere eseguita da personale non esperto. Intervento oltre 12 h dall'inizio dei sintomi e senza evidenza di ischemia miocardica. (ev. C)

Da ACC/AHA Percutaneous Coronary Intervention Guidelines JACC 2001

do è presente personale esperto di cardiologia interventistica¹² (tab. 2.20). In uno studio prospettico osservazionale del National Registry of Myocardial Infarction l'analisi dei risultati di una coorte di 27080 pazienti consecutivi con IMA che sono stati trattati con PTCA primaria in 661 ospedali di I e di III livello negli Stati Uniti, ha dimostrato una forte correlazione tra l'incremento della mortalità e l'allungamento del tempo intercorrente tra l'ingresso del paziente in ospedale e l'inizio della procedura interventistica ("door-to-balloon time") **superiore a 2 ore**. Dunque, il "door-to-balloon time" può essere considerato un valido indicatore della qualità del trattamento, e dovrebbe essere ridotto quanto più è possibile al fine di ottenere migliori risultati clinici. Una strategia di trasferimento per tutti i pazienti con IMA, in centri dotati di cardiologia interventistica è stata valutata recentemente negli studi DANAMI 2 e PRAGUE 2.

Lo studio **DANAMI-2** ha messo a confronto la rivascularizzazione meccanica primaria e la trombolisi in 1572 pazienti con IMA. Lo studio è stato condotto in Danimarca in 5 centri di III livello ed in 22 centri di riferimento. La distanza media per il trasporto dei pazienti dai centri di riferimento ai centri attrezzati con Sala di Emodinamica era di 35 km, ed i pazienti

randomizzati al braccio interventistico sono stati trasferiti entro 3 ore dall'insorgenza dei sintomi. Lo studio è stato interrotto precocemente in quanto i primi risultati hanno dimostrato la chiara superiorità dell'intervento meccanico primario. Gli endpoints primari dello studio sono rappresentati da morte, reinfarto entro 30 giorni o ictus invalidante. Il trial è stato interrotto precocemente per una riduzione del 40% dell'endpoint primario nel braccio trattato con angioplastica primaria: in particolare è stata registrata una riduzione della frequenza del reinfarto da 6.3 a 1.6% nel braccio della PTCA primaria.

L'importanza del "door-to-balloon time" è stata stabilita anche dagli investigatori dello studio **GUSTO-IIIb**. È stato dimostrato che i pazienti trattati con PTCA precocemente, entro 1 ora dal loro arrivo in ospedale, hanno un tasso di mortalità basso, pari all'1%, mentre quando tale ritardo incrementava da 61 a 75 min, da 76 a 90 min, e a più di 91 min, si osservava un aumento del tasso di mortalità rispettivamente del 3.7, 4.0 e 6.4%²⁰. Esiste, inoltre, una forte correlazione tra la qualità delle procedure e la sopravvivenza, infatti i centri con numero più elevato di procedure hanno ottenuto i migliori risultati. La Società Italiana di Cardiologia Invasiva - Gise ha raccomandato l'utilizzo dell'angioplastica primaria in centri che effettuano un elevato numero di procedure annue.

Le linee guida dell'ACC/AHA e della Società Europea di Cardiologia forniscono raccomandazioni circa l'uso appropriato di un programma di PTCA primaria, e scoraggiano fermamente i piani che prevedono uno scarso numero di procedure. L'**impatto di queste specifiche linee guida nella pratica clinica è più basso di quanto desiderato**. Solo gli ospedali che posseggono un laboratorio di emodinamica adeguato possono considerare la PTCA primaria come terapia di routine nell'IMA¹². L'efficacia del trattamento con PTCA primaria potrebbe, altrimenti essere inficiato dall'aumento del numero di complicanze. I dati in Italia sono comunque incoraggianti: il numero di PTCA primarie passa da 6871 nel 2001 a 9010 nel 2002 (dati GISE Società Italiana di Cardiologia Invasiva, www.gise.it).

Il **CAPTIM** study che correla la fibrinolisi precoce (in ambulanza) con l'angioplastica primaria nell'IMA non ha mostrato, invece, differenze significative tra i due gruppi, anche se un elevato numero di pazienti sono stati poi avviati ad una strategia di rivascolarizzazione percutanea.

I pazienti con controindicazioni alla terapia fibrinolitica o aggravati da un'elevata morbidità e mortalità dovrebbero essere candidati alla PTCA primaria.

Alla luce dei nuovi dati di una sottoanalisi del CAPTIM (da Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S et al "Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty". *Circulation*, in press), sono riportate di seguito le conclusioni sul trattamento del paziente con infarto miocardico acuto:

- Per i pazienti che giungono all'osservazione del medico molto precocemente dopo l'inizio dei sintomi (nella prima ora), la fibrinolisi in ambulanza, se possibile, è il trattamento più appropriato, e può essere seguita dall'angioplastica, se necessaria.
- I pazienti che non possono essere sottoposti a fibrinolisi nelle "ore d'oro", cioè da due a tre ore dopo l'inizio dei sintomi, ma che possono essere sottoposti ad angioplastica, devono essere trattati mediante PCI anche se è necessario il trasporto in un ospedale con laboratorio di emodinamica.

– I pazienti che si presentano dopo due o tre ore dall'inizio dei sintomi, ma che non possono essere sottoposti a trattamento percutaneo entro le successive due ore, devono essere sottoposti a fibrinolisi (ad eccezione dei pazienti che presentano controindicazioni), quindi possono essere stratificati per un'immediata o differita PCI aggiuntiva.

– Per i pazienti che si presentano all'osservazione dopo sei ore dall'inizio dei sintomi, dovrebbe essere effettuata l'angiografia coronarica seguita dall'angioplastica o dal by-pass.

2.4.11. Esame angiografico e PTCA in pazienti dopo trombolisi

Non è chiaro se in pazienti asintomatici, la strategia di una PTCA di routine dell'arteria colpevole dell'infarto dopo trombolisi eseguita con successo, *mostra benefici* per ciò che riguarda la sopravvivenza, il recupero di più tessuto miocardico o la prevenzione del reinfarto o della morte (tab. 2.18). In alcuni studi questo approccio è associato ad un aumento dell'incidenza di eventi avversi, come sanguinamenti, ischemia ricorrente, chirurgia coronarica d'urgenza e morte.

Tabella 2.18. Linee Guida AHA/ACC (2001) per la PCI dopo trombolisi

Raccomandazioni per PCI dopo trombolisi			
Classe I	Classe IIa	Classe IIb	Classe III
Evidenza oggettiva di reinfarto o ischemia (PCI rescue) (ev. B)	Shock cardiogeno od instabilità emodinamica (ev. B)	Angina ricorrente senza evidenza oggettiva di ischemia /infarto (ev. C)	Angioplastica di routine nelle 48 ore seguenti una trombolisi inefficace (ev. B)
		Angioplastica della culprita (lesion entro ore o giorni (48 ore) successive a terapia trombolitica in pz asintomatici senza evidenza di ischemia clinica e/o inducibile (ev. B)	Angioplastica di routine della culprita (lesion immediatamente dopo la terapia trombolitica (ev. A)

Da ACC/AHA Percutaneous Coronary Intervention Guidelines, JACC 2001

Gli studi che hanno mostrato gli effetti della angioplastica sistemica dopo trombolisi⁽²⁰⁾ e che hanno considerato la PCI primaria dopo trombolisi in classe III (controindicata), sono però stati effettuati in epoca pre-stent e pre inibitori della GP IIb/IIIa. Uno studio recente, lo studio **GRACIA**, ha invece dimostrato il possibile beneficio di un'angioplastica effettuata di routine dopo trombolisi. Un'alternativa alla PTCA da effettuare nel dipartimento di emergenza è rappresentato dall'utilizzo di bassa dose di trombolitico seguita da una dose standard di abciximab dopo IMA. Nello studio **SPEED** sono stati esaminati 484 pazienti divisi in cinque gruppi ricevuti rispettivamente abciximab, con e senza bassa dose di reteplase, solo reteplase e terapia sec protocollo standard di reteplase. I risultati di questo trial dimostrano che il trattamento di reteplase + abciximab è correlato ad una precoce e completa reperfusion.

Dati simili sono stati riportati da altri trial come il **GUSTO IV** ed il **GUSTO I**²⁰. È in corso uno studio prospettico randomizzato del Gise (studio **CARESS**) allo scopo di valutare l'efficacia della "combo therapy" (1/2 dose di trombolitico + abciximab) con o senza rivascolarizzazione percutanea (angioplastica facilitata).

2.4.12. PTCA rescue (o di salvataggio)

Indica una PTCA effettuata dopo trombolisi inefficace in pazienti con ischemia miocardica ricorrente o continua (in genere dopo 90'). Determina, in frequenza elevata, una ricanalizzazione dell'arteria colpevole dell'infarto, un miglioramento della cinetica segmentaria del segmento miocardico colpito, e una riduzione degli eventi avversi rispetto alla procedura eseguita in un secondo tempo. Le linee guida ACC/AHA (2001)²⁰ consigliano di effettuare la PTCA dopo trombolisi solo in caso di pazienti con infarto ed ischemia ricorrente (Classe I), o nei pazienti con shock cardiogeno o instabilità emodinamica (Classe IIa). Le linee guida italiane (FIC, ANMCO, SIC 2002)²¹ sottolineano che un accertamento precoce non invasivo dell'efficacia della terapia trombolitica permette la rapida diagnosi di trombolisi inefficace ed il conseguente trasferimento del paziente per l'intervento di rivascolarizzazione meccanica. L'elevato pericolo di un intervento di tipo meccanico rilevato in vecchi studi con PTCA convenzionale necessita di una rivalutazione per l'introduzione degli stents, degli inibitori della GP IIb/IIIa e dei sistemi di chiusura percutanea dell'arteria.

Tabella 2.19. Linee Guida AHA/ACC (2001) per la PCI durante ricovero in reparto dopo terapia fibrinolitica acuta per l'IMA

Raccomandazioni per PCI durante ricovero in reparto dopo terapia fibrinolitica acuta per l'IMA inclusa la PCI primaria			
Classe I	Classe IIa	Classe IIb	Classe III
Ischemia miocardica spontanea od indotta durante il ricovero per IMA (ev. C) Persistente instabilità emodinamica (ev. C)	Pazienti con FE < 40%, scompenso cardiaco congestizio od importanti aritmie ventricolari (ev. C)	Coronarografia e PCI di un'arteria occlusa in pazienti altrimenti stabili per ricanalizzare il vaso (teoria del vaso pervio) (ev. C) Tutti i pazienti dopo un IMA non Q (ev. C) Insufficienza cardiaca acuta con successivo ripristino della funzione ventricolare sinistra (FE > 40%) (ev. C)	Angioplastica della culprit lesion nelle 48-72 ore dopo terapia trombolitica senza evidenza di ischemia spontanea od inducibile (ev. C)

Da ACC/AHA Percutaneous Coronary Intervention Guidelines JACC 2001

2.4.13. PTCA in pazienti con shock cardiogeno

Studi osservazionali hanno valutato l'utilizzo di PTCA in pazienti con shock cardiogeno. Per i pazienti che non hanno una causa meccanica di shock (cause meccaniche: insufficienza mitralica acuta o rottura del SIV post-infartuale) la mortalità è minore in quelli trattati con PCI rispetto alla terapia medica. Una strategia di rivascolarizzazione meccanica precoce è generalmente raccomandata nei pazienti di età < 75 anni che presentano IMA complicato da shock cardiogeno dovuto ad un prevalente scompenso del ventricolo sinistro²¹. Lo studio **SHOCK**, ha messo a confronto una strategia di rivascolarizzazione precoce (PTCA o intervento cardiocirurgico) con un' iniziale strategia di tipo conservativo inclusa la fibrinolisi e l'uso del contropulsatore aortico; questo trial ha dimostrato il beneficio di una precoce strategia invasiva solo per i soggetti maschi con età < 75 anni. La riduzione della mortalità a 30 giorni è risultata < 20% (46.7 vs 56.0%); il tasso di mortalità ad 1 mese era del 45.3% per i pazienti che venivano sottoposti a PTCA e del 42.1% per quelli che venivano sottoposti ad intervento cardiocirurgico).

Una correlazione positiva tra strategia di rivascolarizzazione precoce e mortalità ad 1 mese è stata riscontrata nei pazienti maschi di età < 75 anni, tempo intercorrente tra inizio dell'IMA e randomizzazione < 6 ore e storia di pregresso IM. Una correlazione negativa tra strategia di riperfusion precoce e mortalità ad 1 mese, invece, è riscontrata nelle donne, ed in pazienti di età > 75 anni. A 6 mesi, la mortalità totale per tutte le cause era più bassa nel gruppo sottoposto a rivascolarizzazione precoce che nel gruppo che aveva ricevuto terapia medica per la stabilizzazione (50.3 vs 63.1%). Il tasso di mortalità comunque molto elevato nel gruppo sottoposto a rivascolarizzazione precoce, può avere diverse spiegazioni: il tasso di successo della PTCA è rimasto molto basso fino agli ultimi 2 anni dell'arruolamento dei pazienti, infatti solo il 58% dei pazienti raggiungeva un flusso TIMI 3 dopo la procedura. Questi risultati alquanto deludenti possono essere spiegati, almeno in parte, dal limitato uso degli stents²¹ nei primi 4 anni di arruolamento.

Infatti, una PTCA di successo determinava una riduzione della mortalità (38%) se confrontata con il tasso di mortalità dei pazienti con procedura insoddisfacente (79%). In secondo luogo, il ritardo tra l'esordio dello shock cardiogeno ed il trattamento è risultato eccessivamente lungo²¹; il tempo medio tra l'inizio dell'IMA e la diagnosi di shock era di 5 ore, e il tempo medio tra l'inizio dell'IMA e la randomizzazione era di ben 11 ore; il ritardo tra la randomizzazione e il trattamento risultava di 0.9 ore per la PTCA e di 2.7 ore per l'intervento cardiocirurgico. Perciò, i pazienti che venivano sottoposti a PTCA ricevevano un trattamento dopo un tempo medio di 12 ore dall'inizio dell'IMA, e di 7 ore dopo la diagnosi di shock. Questo ritardo del trattamento può in parte spiegare i risultati relativamente scarsi nei pazienti arruolati nello studio SHOCK. Questi aspetti sono compatibili con i risultati di studi precedenti²¹ i quali hanno dimostrato che il beneficio della riperfusion nei pazienti in stato di shock è strettamente dipendente dal tempo.

Tabella 2.20. Linee Guida ESC (2003): raccomandazioni alla terapia ripercussiva dopo IMA

Terapia ripercussiva	Classe I	Classe IIa	Classe IIb	Classe III	Livello di evidenza
Raccomandazioni					
La terapia ripercussiva è indicata in tutti i pazienti con storia di dolore toracico < 12 h associato con soprasistolamento del tratto ST ad insorgenza di nuovo blocco di branca sinistro all'ECG.	X				A
Angioplastica primaria:					
Trattamento preferito se effettuato da team esperto entro 90' dal primo contatto medico.	X				A
Pz. in shock o con controindicazioni alla terapia fibrinolitica.	X				C
Utilizzo degli inibitori della GP IIb/IIIa in angioplastica primaria. Senza stent	X				A
Utilizzo degli inibitori della GP IIb/IIIa in angioplastica primaria. Con stent		X			A
Angioplastica rescue:					
Dopo trombolisi inefficace in pazienti con infarto esteso.		X			B
Trattamento fibrinolitico:					
In assenza di controindicazioni e se la PCI primaria non può essere effettuata entro 90' o non è presente personale esperto.	X				A
La scelta dell'agente fibrinolitico dipende dalle condizioni generali del rapporto rischio-beneficio dalla disponibilità e dai costi. In pazienti che arrivano tardi all'osservazione (> 4h dall'inizio dei sintomi) sono da preferire tenecteplase ad alteplase.	X				A
Inizio della terapia fibrinolitica nella fase di preospedalizzazione.	X				B
Risomministrazione di un agente litico non immunogenico se c'è evidenza di riocclusione e non è possibile la ripercussione meccanica.		X			B
Terapia con aspirina (150-325 mg) in assenza di controindicazioni.	X				A
Terapia con eparina (sec peso corporeo) in pazienti che hanno ricevuto alteplase e reteplase. Somministrare precocemente e riaggiustare frequentemente il dosaggio sec aPTT.	X				B
Terapia con eparina opzionale se è stata utilizzata Streptochinasi.		X			B

Da The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the ESC, 2003

Dunque, si potrebbe dedurre che un più elevato tasso di successo della PTCA con l'impiego di stent, potrebbe essere associato alla riduzione del tempo intercorrente dalla diagnosi di shock al trattamento. È importante sottolineare che nello studio **GUSTO I** ed in altri studi di riguardanti la fibrinolisi, solo lo 0.8% dei pazienti presentava uno stato di shock all'ammissione, sebbene la maggioranza dei pazienti che hanno sviluppato shock venivano inizialmente classificati in classe Killip I. Questo dato suggerisce l'opportunità di considerare un intervento di rivascularizzazione meccanica primaria per tutti i pazienti ad alto rischio di shock, così come per i pazienti con IMA esteso, infarto ricorrente, pregresso intervento di bypass aorto-coronarico, età avanzata.

Secondo le linee guida italiane ²¹ vi è un alto livello di evidenza a favore del beneficio della rivascularizzazione precoce nello shock cardiogeno ed è raccomandata una precoce strategia di tipo invasivo in tutti i pazienti con IMA complicato dal sopravvento di uno shock cardiogeno, senza alcuna restrizione basata sull'età o sul sesso, ad eccezione di quei casi in cui l'intervallo di tempo intercorrente tra l'inizio dello shock ed il trattamento sia così lungo da ridurre l'efficacia della terapia ripercussiva (shock cardiogeno irreversibile dovuto a disfunzione del microcircolo).

2.4.14. Ischemia precoce dopo CABG

L'ischemia precoce (< 30 giorni) post-operatoria riflette usualmente malattia dei graft, spesso secondaria a trombosi, sia nei condotti arteriosi che venosi. Un'incomplete rivascularizzazione, una stenosi non by-passata od una stenosi distale all'anastomosi potrebbe precipitare l'ischemia ricorrente. L'esame angiografico urgente è indicato per definire la causa anatomica dell'ischemia e per decidere la corretta terapia ¹⁸. L'angioplastica in emergenza di una stenosi focale del graft (venoso od arterioso) o la ricanalizzazione di una trombosi acuta di un graft potrebbe successivamente risolvere il quadro clinico. La terapia trombolitica, infatti, deve essere usata con cautela nelle prime settimane post-operatorie. La terapia aggiuntiva con abciximab dopo PTCA dovrebbe essere evitata, ma il rischio emorragico è minore che con la terapia trombolitica. Il flusso nei grafts venosi è pressione dipendente, per cui l'utilizzo del contropulsatore in caso di ipotensione sistemica importante e/o severa disfunzione ventricolare sinistra può migliorare il quadro clinico. Quando l'ischemia interviene da 1 a 12 mesi dopo l'intervento, l'eziologia è usualmente una stenosi peri-anastomotica dei grafts. Le stenosi alle anastomosi distali trattati con sola angioplastica hanno una prognosi a lungo termine più favorevole rispetto alle stenosi mid-shaft (dovute usualmente ad iperplasia intinale) o alle stenosi prossimali alle anastomosi venose.

2.4.15. Ischemia tardiva dopo CABG ¹⁹

La sintomatologia anginoso che interviene dopo 1 anno dall'intervento usualmente riflette lo sviluppo di nuove stenosi nei grafts e/o nelle coronarie native. A tre anni o più dall'intervento, la placca aterosclerotica è frequentemente evidente e spesso progressivamente

va. Queste lesioni potrebbero essere friabili e spesso sono associate a formazione di trombo, con il contributo del basso flusso, si può determinare embolizzazione distale ed infarto del miocardico. L'aggiunta di abciximab e/o l'uso di sistemi di protezione distali, potrebbero ridurre l'incidenza di embolizzazione distale ed IMA non Q dopo PCI.

Raccomandazioni ACC/AHA per PCI¹⁹ (1999) in pazienti con pregresso CABG

Classe I

1. pazienti con ischemia precoce (a 30 giorni) dopo CABG (livello di evidenza B).

Classe IIa

1. pazienti con ischemia a 1-2 anni dall'intervento e preservata funzione ventricolare sinistra con discrete lesioni dei grafts (livello di evidenza B).
2. angina disabilitante secondaria a nuova malattia in una coronaria nativa (se l'angina non è tipica dovrebbe essere ricercata l'evidenza di ischemia) (livello di evidenza B).
3. pazienti con malattia dei grafts venosi > 3 anni dal CABG (livello di evidenza B).

Classe III

1. PCI ad occlusione cronica totale dei grafts venosi (livello di evidenza B).

2.4.16. Elementi di scelta nel percorso diagnostico-terapeutico dell'IMA

La scelta del percorso terapeutico di un paziente con IMA va effettuata tenendo conto delle caratteristiche dell'organizzazione disponibile e del quadro clinico del paziente sulla base dei quali eseguire una stratificazione del rischio²⁰.

a) *Tempo dall'insorgenza del dolore e livello del centro:*

- > **12 ore:** centro di I o II livello (centro con unità di terapia intensiva od UTIC);
- > **6 e < 12 ore:** criterio di preferenza per l'invio in Emodinamica (specie per i pazienti ad alto rischio);
- < **6 ore:** stratificazione prognostica (PCI nei pazienti ad alto rischio).

b) *Rischio-severità del quadro clinico ed ECG:*

- **complicanze "meccaniche":** centro di IV livello (Cardiochirurgia);
- **shock e controindicazioni alla trombolisi:** Emodinamica;
- **rischio elevato:** tempo per l'Emodinamica < 1 ora (1-2 ore): → Emodinamica (± inibitore GP IIb/IIIa);
- tempo per l'Emodinamica > 90' (2-3 ore): → centro di I o II livello: trombolisi. Emodinamica per PTCA in caso di trombolisi inefficace;
- **rischio medio-basso:** centro di I o II livello: trombolisi. Emodinamica per eventuale PTCA in caso di trombolisi inefficace, da valutare nel singolo caso.

c) *Tempo di trasporto al Laboratorio di Emodinamica.*

d) *Criteri di stratificazione prognostica* (definire la combinazione di criteri adatti alla propria realtà), prognosi peggiore è associata con: età > 75 anni; pressione sistolica ≤ 100 mmHg e frequenza cardiaca > 100 b/min; TIMI risk score ≥ 5; infarto anteriore/esteso; 4 derivazioni con tratto ST sopraslivellato; precedente infarto etero-sede; precedente by-pass aortocoronarico²¹.

2.4.17. Elementi di scelta nel percorso diagnostico-terapeutico in funzione del tempo o del rischio in pazienti con infarto acuto

Percorso diagnostico

- **Identificare il grado di "rischio":**
 - Valutazione clinica (classe Killip, valutazione PA e FC, etc.)
 - Valutazione elettrocardiografica/ecocardiografica
 - Valutazione enzimatica (Il timing di prelievo consigliato, dal momento dell'ammissione in ospedale, è a 4, 8 e 12 ore dopo l'ammissione, oltre al prelievo basale al momento del ricovero).
- **Riposo assoluto a letto con il torace sollevato di 45°, monitoraggio elettrocardiografico e pressoria e incannulazione di una vena.**
- **O₂ (2-4 l/min) se cianosi, distress respiratorio o alto rischio.**
- **Schema di terapia farmacologica:**
 - **Morfina** (0,2 mg/e.v.) se angina nonostante terapia medica (nitriti).
 - **Acido acetil-salicilico** se non controindicato (**Flectadol** 500 mg, 1 fiala e.v.).
 - **Trombolisi sistemica** (in assenza di controindicazioni) utile fino alla dodicesima ora dall'insorgenza dei sintomi.
 - **Angioplastica in alternativa alla trombolisi** quando può essere effettuata in centri specializzati da un team esperto, entro 90 minuti dal primo contatto medico (ESC 2003).
 - **Angioplastica primaria dovrebbe essere effettuata in pazienti con controindicazioni alla trombolisi o in shock.**
 - **Angioplastica rescue o di "salvataggio" dopo trombolisi** (se trombolisi inefficace, se ischemia residua).
 - **Eparina** (vedi schema terapeutico nella sezione della terapia pag. 136).
 - **Persistenza del dolore.** Nitriti (**Venitrin**) e/o β-bloccanti (**atenololo** o **metoprololo**) ev. Valutare angiografia.
 - **Valutare l'uso precoce di β-bloccanti ed ACE-Inibitori.**
 - **Se è presente ipotassiemia** valutare GIK (classica soluzione di **Sodi-Pallates**: 500 ml di glucosata al 25%, KCl 40 mEq/l, Insulina rapida 25 UI, albumina o emagel 20 ml).
 - **In pazienti con shock:** contropulsatore aortico. Il contropulsatore (IABP) in pazienti con instabilità emodinamica per stabilizzare il paziente prima di effettuare il cateterismo o l'intervento chirurgico. Aggiungere inotropi: dopamina e dobutamina.

2.4.18. *Trattamento delle complicanze dell'IMA*

- a. Insufficienza ventricolare sinistra (posizionamento catetere di Swan-Ganz), ACE-Inibitori, diuretici e nitrati. **Contropulsatore**.
- b. Aritmie ventricolari sintomatiche: lidocaina (vedi sezione della terapia), se refrattarie amiodarone.
- c. Aritmie sopraventricolari (manovre vagali, somministrazione ev di adenosina o verapamil o diltiazem o esmololo)
- d. Shock cardiogeno: PTCA d'emergenza. Contropulsazione aortica. Intervento di bypass aorto-coronario.
- e. Infarto del ventricolo destro, liquidi, supporto inotropo, **evitare nitrati**.
- f. Rottura della parete libera, della valvola mitrale, del setto interventricolare: intervento chirurgico.
- g. Se il paziente ha diabete mellito non insulino dipendente: sospendere gli ipoglicemizzanti orali e sostituire con insulina (modificare eventualmente la soluzione ripolarizzante GIK aumentando la quantità di insulina).

2.4.19. *Trattamento delle complicanze dell'IMA: rottura del SIV*

Una perforazione della parte muscolare del setto interventricolare secondario ad infarto miocardico si verifica con un'incidenza compresa tra 0.5 e 2% e si pensa sia responsabile dell'1-5% di tutti i decessi in fase acuta. Compare in genere entro i primi 5-10 giorni dall'IMA e in assenza di correzione chirurgica circa il 50% dei pazienti muore entro 1 settimana e l'85% entro 2 mesi¹⁷. La maggior parte delle perforazioni si verifica nella porzione inferiore del setto interventricolare, vicino all'apice e circa l'80% di queste sono localizzate nella porzione anteriore. La perforazione del setto espone bruscamente il ventricolo destro ad un alto regime pressorio e ad un sovraccarico di volume con possibilità di scompenso congestizio. Lo shunt sinistro-destro a livello ventricolare provoca un'immediata diminuzione della gittata sistolica ventricolare sinistra anterograda. Clinicamente si ha la comparsa di un soffio sistolico praticamente indistinguibile da quello dell'insufficienza mitralica. Nella fase acuta il quadro dell'insufficienza ventricolare sinistra non è in primo piano, ma compare progressivamente nelle giornate successive con una gravità che è dipendente soprattutto dall'entità del danno anatomico e dall'aggressività della terapia medica¹⁷.

L'impiego di farmaci vasodilatatori arteriosi diretti (come il **nitroprussiato**) può ridurre lo shunt sinistro-destro favorendo la gittata anterograda, ma bisogna attentamente monitorare i valori pressori. Per tale motivo si possono associare farmaci inotropi positivi (**dopamina**, **dobutamina** o anche **adrenalina**). L'alternativa potrebbe essere l'utilizzo di farmaci inodilatatori come **enoximone** o **amrinone**. I migliori risultati si ottengono associando ai farmaci suddetti la **contropulsazione aortica** (2) che può stabilizzare emodinamicamente il paziente in attesa di avviarlo ad intervento cardiocirurgico precoce nelle migliori condizioni emodinamiche ottenibili.

2.4.20. *Trattamento delle complicanze dell'IMA: insufficienza mitralica*

L'infarto miocardico può causare un'insufficienza mitralica con più meccanismi. Dalle anomalie di contrattilità parietale che rendono distorte le relazioni spaziali dei muscoli papillari intrinsecamente normali, all'infarto del muscolo papillare, alla rottura di qualche porzione o di tutto il muscolo papillare. In caso di rigurgito importante può verificarsi un notevole aumento della pressione atriale sinistra e, in via retrograda, nel circolo polmonare e nelle sezioni destre del cuore con scompenso biventricolare. La rottura di un muscolo papillare è una complicanza rara, responsabile dello 0.9% di tutte le morti per IMA². Clinicamente si manifesta con una brusca ipotensione e comparsa di edema polmonare acuto refrattario. Si ascolta tipicamente un quarto tono con un soffio in decrescendo che non è necessariamente intenso a causa del rapido squilibrio che si instaura tra la pressione ventricolare ed atriale sinistra. La diagnosi differenziale si pone soprattutto con la rottura del setto interventricolare, dirimente è l'esame ecocardiografico.

Se non viene rapidamente riconosciuta, la rottura completa del muscolo papillare è di solito fatale². In casi invece di disfunzione del muscolo papillare o di rottura parziale, il quadro clinico tipico è di EPA refrattario ed ipotensione. In questi casi la terapia da attuare è rappresentata da **diuretici**, **inotropi positivi**, vasodilatatori arteriosi come il **nitroprussiato** e **contropulsatore aortico**. Nei casi refrattari il paziente deve essere intubato e sottoposto a ventilazione meccanica per garantire un'adeguata saturazione, per ridurre l'edema alveolare (pressione positiva PEEP)² e per facilitare l'aspirazione delle secrezioni bronchiali e contropulsato in attesa di una migliore stabilità emodinamica.

2.4.21. *Trattamento delle complicanze dell'IMA: pericardite*

Si distinguono tradizionalmente due forme: una forma precoce (pericardite epistemonocardica) ed una tardiva (sindrome di Dressler).

La *pericardite epistemonocardica* compare quasi esclusivamente dopo infarto transmurale, perciò è un segno indiretto di gravità del danno miocardico ischemico. Clinicamente la presentazione è caratterizzata da ripresa di dolore toccaco alcuni giorni dopo l'evento acuto (più spesso in terza, quarta giornata, quasi sempre entro i primi sette giorni), il dolore è sensibile alle variazioni posturali, ai colpi di tosse alle profonde inspirazioni. Nel 10% dei casi può essere presente all'auscultazione sfregamento pericardico. Questo segno è molto evanescente: può scomparire da un'ora all'altra ed in alcuni casi essere presente per settimane. All'ECG si possono apprezzare modifiche della fase di ripolarizzazione ventricolare, peraltro non di grande aiuto nel contesto di un IM in evoluzione. Le modifiche elettrocardiografiche più frequenti consistono in tachicardia sinusale, aritmie sopraventricolari ed un'accentuazione del sopraslivellamento del tratto ST presente in genere in derivazioni diverse da quelle dell'IMA ed a concavità superiore. La diagnosi differenziale si pone con l'estensione dell'infarto, con fenomeni embolici polmonari e broncopolmonitici. Si possono infatti associare versamento pericardico, febbre, aumento della VES e leucocitosi.

La *sindrome di Dressler* si verifica di solito 1-8 settimane dopo l'infarto³. I pazienti si presentano clinicamente con malessere generale, febbre, dolore pericardico, leucocitosi, elevata VES e versamento pericardico. La causa di questa sindrome non è stata definita chiaramente, anche se il riscontro di anticorpi contro il tessuto cardiaco fa pensare ad una genesi autoimmunitaria; risponde prontamente alla terapia steroidea.

Per quanto riguarda il trattamento, in entrambi i casi, come prima scelta, sono utilizzati farmaci antiinfiammatori (aspirina ed indometacina) e diuretici per la riduzione del versamento pericardico quando presente; l'utilizzo dei corticosteroidi è solo da prendere in considerazione in caso di refrattarietà alla terapia con gli antiinfiammatori non steroidei, a causa dell'interferenza con il processo di cicatrizzazione miocardica (possibilità di rottura ventricolare), in particolare quando la terapia è stata iniziata nelle prime giornate dall'evento acuto.

Protocollo di trattamento nella pericardite post-infartuale:

- Riposo a letto finché è presente dolore o febbre da due giorni a una settimana.
- Per il sollievo del dolore: acido acetil salicilico (ASA: **Flectadol** fl, **Cemirit** cp) 500-800 mg × 4-6/die.
- Indometacina (**Indoxen** cp 25-50 mg) 25-50 mg ogni 6 h da continuare per 48 ore, poi ridurre progressivamente e sospendere dopo circa 24-48 ore dalla remissione dei sintomi. Da usare con molta cautela in pazienti con cardiopatia ischemica.
- Gastroprotezione (es. Omeprazolo 20-40 mg/die).

Terapia con farmaci steroidei

- Da iniziare *solo* dopo fallimento della terapia con ASA ed indometacina.
- Efficaci nel trattamento della sindrome di Dressler e nella pericardite associata a malattie del collagene.
- D'uso controverso nella pericardite virale.
- Non indicati nella pericardite uremica e nella pericardite neoplastica.
- Controindicati nella pericardite purulenta, virale e micotica.

Dosaggi:

- Per il dolore: Desametasone 4 mg e.v. (**Decadron** fl).
- Trattamento per via orale: Prednisone (**Deltacortene forte**): 40-60 mg/die (0.5-1.5 mg/kg/die) per una settimana.
- Ridurre progressivamente il dosaggio nei successivi 15 giorni (in alcune forme è necessario prolungare la terapia).
- Gli ultimi tre giorni di terapia associare Indometacina (**Indoxen** o **Metacen**) 50-100 mg/die per evitare rebound da sospensione.
- Per tutta la durata della terapia e per le due settimane successive associare terapia per gastroprotezione.

L'esame coronarografico e l'angioplastica coronarica

3

La ridotta invasività e l'accresciuta sicurezza hanno determinato, nell'ultima decade, un allargamento delle indicazioni alla coronarografia, rendendo possibile lo studio di pazienti gravemente compromessi, con un rischio di complicanze accettabile. Lo scorso anno in Italia sono stati effettuati circa 200.000 esami coronarografici. Non esistono controindicazioni assolute all'esecuzione dell'esame coronarografico, ma solo controindicazioni relative (tab. 3.1). Le indicazioni all'esame coronarografico dei pazienti con angina stabile ed instabile sono state riportate nelle sezioni precedenti.

Tabella 3.1. Controindicazioni relative alla coronarografia (ACC/AHA, 1999)

• insufficienza renale acuta	• stato demenziale
• insufficienza renale cronica secondaria a diabete	• malattie gravi a prognosi incerta
• sanguinamento gastrointestinale in atto	• rifiuto del paziente al trattamento di rivascularizzazione o di sostituzione valvolare
• febbre di natura non accertata	• intossicazione digitalica
• processi infettivi in atto non trattati	• documentata reazione anafilattoide a mezzo di contrasto
• attacco ischemico cerebrale acuto	• arteriopatia periferica limitante l'accesso vascolare
• anemia grave	• insufficienza cardiaca congestizia in atto
• stato ipertensivo non controllato	• coagulopatie gravi
• disionia sintomatica	• endocardite infettiva

3.1. Condizioni cliniche particolari

3.1.1. Diabete mellito

I pazienti affetti da diabete mellito devono essere sottoposti ad esame angiografico preferibilmente nelle prime ore del mattino.

I pazienti in trattamento con *insulina lenta* od *intermedia*, devono ricevere una dose ridotta rispetto a quella abituale del mattino. I pazienti in trattamento regolare con insulina rapida od antidiabetici orali devono sospendere l'assunzione mattutina e devono ricevere insulina (0,5 UI/h nei pazienti con diabete mellito di tipo II e 1 UI/h nei pazien-

ti con diabete mellito di tipo I) mediante infusione continua in 500 ml di soluzione glucosata ad una velocità di infusione media di 120 ml/h (alla soluzione glucosata possono essere aggiunti anche 20 mEq di NaCl). Ovviamente, nei pazienti con diabete scompensato, è necessario che venga ripristinato un adeguato controllo metabolico prima di procedere all'esame angiografico.

I pazienti che assumono **metformina (Glucophage, Metbay, Metforal, Metilguanide)**, anche in associazione con altri ipoglicemizzanti o altri farmaci (**Bi-Euglucon M, Glibomet, Gliconorm, Suguan M, Glucomide, Glucosulfa, Pleiamide**) devono, secondo le linee guida, **sospendere il farmaco** per almeno 48 h prima della procedura²² e ricevere adeguata idratazione con monitoraggio della diuresi dopo la procedura e sostituire con altro ipoglicemizzante orale. La **metformina** viene assorbita approssimativamente per il 90% e viene escreta imm modificata nelle urine entro 24 ore; in caso di insufficienza renale, può accumularsi e provocare acidosi lattica aerobica. Nei pazienti che assumono metformina e vanno incontro ad insufficienza renale acuta dopo somministrazione di mezzo di contrasto, può svilupparsi un quadro di acidosi lattica aerobica caratterizzato da sintomi e segni subdoli, quali dolore addominale, obnubilamento del sensorio, ipotensione e tachipnea²².

3.1.2. Pazienti in terapia con anticoagulanti

I pazienti in terapia con **warfarin (Coumadin, Sintrom)**, per la presenza di fibrillazione atriale cronica, per la presenza di protesi valvolari, di trombi intraventricolari o di importante insufficienza ventricolare sinistra, dovrebbero generalmente sospendere il farmaco almeno tre giorni prima del cateterismo cardiaco e sostituire l'anticoagulante orale con eparina s.c. fino al giorno della procedura (escluso). Un valore di INR accettabile varia nei vari laboratori. Vi è accordo comune, comunque, che il cateterismo può essere effettuato senza un rischio aggiuntivo di sanguinamento se **l'INR < 1.8**. L'uso di Vitamina K antagonizza (es. Konaktion 10 mg 1 fiala) o lentamente ev 24 h prima della procedura), non immediatamente, gli effetti del warfarin²².

3.1.3. Eparina e cateterismo cardiaco

I pazienti che effettuano infusione di eparina possono eseguire il cateterismo cardiaco senza difficoltà, nonostante sia necessario un periodo più lungo per l'emostasi. In alcuni casi può risultare utile l'utilizzo di solfato di protamina per antagonizzare gli effetti dell'eparina dopo lo studio. La chiusura diretta dell'arteria mediante devices percutanei (tipo angio-seal), potrebbe in alcuni casi ridurre il sanguinamento in sede di puntura. L'attività eparinica viene valutata mediante ACT.

3.1.4. Quando possono essere rimossi gli introduttori dopo terapia con eparina?

In un paziente in trattamento eparinico, la rimozione dell'introduttore dovrebbe avvenire quando **l'ACT è < 170 sec** o **aPTT < 45 sec**. L'effetto potrebbe essere antagonizzato con l'utilizzo del solfato di protamina, ma potrebbero insorgere importanti reazioni allergiche, in particolare nei pazienti diabetici che hanno ricevuto NPH insulina.

3.1.5. Antipiastrinici e cateterismo cardiaco

L'acido acetil salicilico non deve essere sospeso prima del cateterismo cardiaco. L'uso dei nuovi agenti antiplastrinici come ticlopidina (Tiklid, Parsilid, Ticlopidina RK), clopidogrel (Plavix), eptifibatide (Integrilin), tirofiban (Aggrastat), o abciximab (Reo-Pro), non preclude ad un paziente il cateterismo; tuttavia, la combinazione di inibitori della GP IIb/IIIa e dose standard di eparina (100 UI/kg) determina una più alta frequenza di sanguinamento nella zona di puntura. In pazienti che ricevono inibitori della GP IIa/IIIb, la dose dell'eparina dovrebbe essere ridotta ad almeno **70 UI/kg**. Il range terapeutico dell'ACT per eseguire un intervento coronarico è di 300-350" che si raggiunge generalmente con un bolo di eparina di 80-100 UI/kg. In presenza di inibitori della GP IIb/IIIa, il target per l'ACT è di 200" e si ottiene con un bolo di eparina di 50-70 UI/kg². Nelle sindromi coronariche acute, l'eparina viene somministrata per raggiungere un aPTT di 50-70".

3.2. Tecnica dell'esame coronarografico

Il metodo più utilizzato è noto come tecnica di Seldinger. I punti di reperi principali sono la spina iliaca anteriore superiore ed il ramo pubico. Il legamento inguinale è teso tra queste due strutture. In questa regione decorrono l'arteria e la vena femorale, il nervo femorale ed il canale linfatico femorale. La successione di queste strutture è, procedendo medio-lateralmente, nervo, arteria, vena, canale linfatico (NAVL). La piega cutanea inguinale è per lo più situata sopra il legamento inguinale. Dopo aver localizzato il decorso dell'arteria femorale (si apprezza correttamente con tre dita affiancate, in modo da individuare il decorso) si può pungere il vaso. È preferibile pungere la cute circa 1-2 cm sotto il legamento inguinale¹. Nella maggior parte dei laboratori di emodinamica viene impiegato un anestetico locale (10-20 ml di lidocaina all'1%) infiltrato nella cute e nei tessuti sottocutanei. È necessaria una buona anestesia locale per evitare scarsa collaborazione da parte del paziente e prolungato tempo di durata del cateterismo. La cute deve essere infiltrata eseguendo un pomfo sottocutaneo prima di procedere all'anestesia dei tessuti più profondi. Nell'infiltrare il sottocutaneo bisogna fare attenzione a non iniettare un bolo di anestetico in un vaso. Bisogna, quindi, aspirare ogni volta che viene

cambiata la posizione della punta dell'ago e prima di iniettare l'anestetico. Per la puntura dell'arteria viene utilizzato un ago Seldinger con la punta smussa e assottigliata. Prima di inserire l'ago femorale si pratica un'incisione cutanea superficiale di 2-3 mm con un bisturi per facilitare lo scorrimento del catetere sopra la cute. La stessa incisione può essere eseguita col bisturi anche a Seldinger già posizionato. A questo punto l'operatore tenendo fermo l'ago, dovrà inserire una piccola guida metallica che servirà alla successivo posizionamento dell'introduttore¹. Le guide metalliche utilizzate per favorire l'introduzione dei cateteri presentano un'anima interna mobile che permette variazioni della flessibilità della punta.

Con la tecnica di Judkins si debbono usare almeno tre cateteri: quello preformato per la coronaria sinistra e destra ed un terzo per la ventricolografia. Prima di essere utilizzato, ogni catetere viene "lavato" con soluzione fisiologica ed eparina (500 ml di NaCl 0,9% e 1 cc di eparina). Il catetere più appropriato per l'imbocco delle coronarie dovrà essere scelto valutando l'ampiezza dell'aorta ascendente. Gli attuali cateteri per diagnostica variano in diametro da 4 a 8 French (1 French: 0,33 mm). Il calibro utilizzato comunemente per la coronarografia (independentemente dal sito di accesso) è il 6 French. La forma ottimale per qualunque tipo di vaso è data dalle dimensioni dell'aorta ascendente del paziente, la sede dell'imbocco coronarico o del graft e dall'accesso vascolare utilizzato. La scelta di una determinata forma di catetere per visualizzare qualsiasi arteria o graft varia molto in base all'esperienza dell'operatore, ai cateteri a disposizione e alla sede di accesso utilizzata. L'imbocco della coronaria sinistra è, in genere facile. Il semplice avanzamento del catetere senza altre manipolazioni, risulterà nell'impegno selettivo della coronaria sinistra. Vi sono in genere due metodi per impegnare l'ostio coronarico destro. Con il primo l'operatore spinge la punta del catetere fino al seno di Valsalva destro, con una rotazione in senso orario lo retrae lentamente fino a che, ruotando il catetere imbocca l'ostio coronarico destro. Con il secondo metodo, l'operatore spinge il catetere dall'aorta discendente fino all'aorta ascendente, al di sopra dell'orifizio coronarico destro. Ruotando in senso orario si farà scivolare il catetere più in basso fino ad imboccare l'ostio coronarico destro¹.

3.3. L'angioplastica coronarica

I materiali

Il ruolo principale di un *catetere guida* è quello di fornire un supporto adeguato durante gli interventi di angioplastica, oltre che fornire un condotto per l'iniezione di contrasto. Gli attuali cateteri guida hanno un diametro compreso tra 5 e 8 French. Vi sono numerose marche di cateteri guida con varie caratteristiche tra cui l'operatore può scegliere. Alcuni cateteri sono rigidi fornendo un ottimo supporto, mentre altri sono morbidi, garantendo un'incannulazione della coronaria più sicura²¹. Il diametro del lume interno varia tra i vari cateteri che presentano lo stesso diametro esterno. I *filii guida coronari-*

ci rappresentano un elemento critico per qualsiasi intervento. Una lesione non può essere trattata se non si può oltrepassare con un filo guida. Presentano un diametro compreso tra 0,009 e 0,021 pollici; il più comunemente utilizzato è quello da 0,014 pollici. Sono composti da due elementi principali: il nucleo centrale che normalmente è costituito da acciaio inossidabile o nitinol, e la punta, o filamento distale, costituito da un metallo radiopaco come il platino od il tungsteno. Sono disponibili filamenti distali con vari gradi di rigidità: alcuni sono molto morbidi e flessibili; altri a rigidità intermedia o a rigidità standard²². I fili guida con corpo rigido assicurano un supporto migliore per far avanzare i palloni o altri dispositivi mentre quelli più flessibili sono più controllabili all'interno dei vasi tortuosi.

3.4. Palloni da angioplastica coronarica

Possono essere divisi in due principali categorie:

1. over the wire (OTW); sono costituiti da un lume interno per il filo guida che corre lungo tutta la lunghezza del catetere. Il lume del filo guida permette di sostituire il filo senza perdere la posizione distale, di misurare i gradienti pressori e di iniettare il contrasto distalmente per confermare a posizione del pallone. Gli OTW oggi sono raramente utilizzati. In particolari situazioni vengono utilizzati per trattare le occlusioni croniche totali.
2. single operator exchange (SOE) o monorail; hanno un lume all'interno del filo guida solo nella parte terminale del catetere del pallone. Questo permette la rimozione del pallone e la sua sostituzione senza utilizzare una guida da scambio.

3.5. Sedazione per le procedure invasive

I farmaci sedativi possono alterare i riflessi delle vie aeree aumentando quindi il rischio di aspirazione del contenuto gastrico; nel caso di procedure elettive il rischio può essere ridotto se si mantiene a digiuno il paziente, in modo da permettere lo svuotamento gastrico prima di iniziare la procedura. Il paziente non dovrebbe assumere alimenti dopo la mezzanotte o almeno otto ore prima dell'inizio della procedura: i liquidi possono essere assunti fino a 1-3 ore prima della procedura a seconda del farmaco sedativo utilizzato e della sua dose¹. I farmaci normalmente utilizzati per la sedazione cosciente producono un effetto ansiolitico ed un certo grado di amnesia: le benzodiazepine sono i farmaci endovenosi più comunemente utilizzati.

Come schema generale si può utilizzare 12 ore prima della procedura Lorazepam 1 mg per os (**Tavor**) e Midazolam ev (**Ipnovel**) durante la procedura (vedi schema nella sezione dei farmaci pag. 73).

3.6. Complicanze

I rischi maggiori e le percentuali legati all'esecuzione dell'esame coronarografico sono elencati in tabella 3.2:

Tabella 3.2. Rischi dell'esame coronarografico

	%
Mortalità	0.11
Infarto del miocardio	0.05
Accidenti cerebrovascolari	0.07
Aritmie	0.38
Complicazioni vascolari	0.43
Reazioni al mezzo di contrasto	0.37
Complicanze emodinamiche	0.26
Perforazione delle camere cardiache	0.03
Altre complicanze	0.28
Totale delle complicanze maggiori	1.70

Da: ACC/AHA Guidelines for Coronary Angiography, 1999.

Le più frequenti complicanze nella pratica clinica quotidiana sono elencate di seguito.

3.6.1. Reazioni allergiche al mezzo di contrasto

- Esistono due categorie di pazienti che necessitano di profilassi: pazienti con precedenti reazioni anafilattoidi al mezzo di contrasto e pazienti con diatesi allergica. Se l'esame angiografico è programmato, i farmaci consigliati per il trattamento preventivo sono i corticosteroidi glicocorticoidi con emivita biologica media ad esempio Prednisone (*Deltacortene forte cp 25 mg*), al dosaggio di 25 mg per os per 4-5 giorni prima della procedura, associati ad eteri aminoalchilici, antagonisti dei recettori H1 ad esempio Clorfenamina (*Trimeton cp 4 mg*) al dosaggio di 4 mg \times 3/die per os 4-5 gg prima della procedura e prometazina (*Farganese fl 50 mg*) 50 mg I.M. 12 ore prima della procedura. In caso di esami angiografici urgenti, invece, si deve ricorrere alla somministrazione ev di corticosteroidi glicocorticoidi con emivita biologica breve ad esempio Idrocortisone (*Flebocortid fl 100 mg*) 100 mg ev immediatamente prima e 4 ore dopo la procedura, associati ad eteri aminoalchilici subito prima della procedura ad esempio **Trimeton fiale 10 mg** 1 fiala ev subito prima della procedura. Le reazioni anafilattoidi in atto presentano un trattamento diverso a seconda della gravità del quadro clinico. Esse si differenziano dalle reazioni anafilattiche vere e proprie solo per quanto riguarda il meccanismo fisiopatologico: quest'ultima, infatti, è una risposta IgE mediata, che richiede una precedente sensibilizzazione ad un dato agente. La reazione anafilatticoide, invece, è una reazione non immunomediata verosimilmente istamino-dipendente, che abbraccia un ampio spettro di reazioni cliniche.

Tabella 3.3. Reazioni anafilattoidi al mezzo di contrasto

Minori	Trattamento
Orticaria localizzata Prurito Eritema	Antagonisti dei recettori H2 (es. Cimetidina (<i>Tagamet</i>) ev al dosaggio di 1 fiala da 20 0mg in 15 min).
Moderate	Trattamento
Orticaria diffusa Broncospasmo senza ipotensione Broncospasmo con ipotensione, angioedema	Agonisti β_2 adrenergici, es. Salbutamolo (<i>Ventolin</i>) 2 puff per inalazione.
Edema laringeo	Stimolanti adrenergici e dopaminergici ev (epinefrina inizialmente in boli di 10 μ g/min poi infusione continua da 1-4 μ g/min).
Severe	Trattamento
Shock cardiovascolare Arresto respiratorio Arresto cardiaco	IOT (intubazione oro-tracheale), somm. ev di epinefrina e rapida infusione di liquidi.

3.6.2. Insufficienza renale acuta indotta dal mezzo di contrasto (mdc)

- Il danno renale è secondario all'effetto emodinamico ischemico-ipossico mediato dalla disfunzione endoteliale secondario alla vasocostrizione e all'effetto citotossico diretto sulla polarità delle cellule tubulari renali. La complicanza è clinicamente diagnosticabile quando la concentrazione di creatinina sierica aumenta di 0,5 mg/dl come valore assoluto o del 25% rispetto al valore basale²². Nei pazienti ad alto rischio di questa complicanza, pazienti con insufficienza renale cronica (valori in creatinemia > 2 mg/dl), mieloma multiplo, diabete mellito, scompenso cardiocircolatorio congestizio (III o IV classe NYHA), deplezione di volume intravascolare, età avanzata, è ragionevole somministrare soluzione salina al dosaggio di 1 ml/kg/h nelle 12 ore precedenti e seguenti l'esame coronarografico (in assenza di controindicazioni, es. scompenso grave). Nei casi più gravi una o più sedute di dialisi possono ripristinare i valori della creatinemia in pazienti con IRA post-caterismo.

3.6.3. Reazione da pirogeni

- Attualmente i pazienti che presentano questa reazione sono diminuiti per la sterilità di tutti i device utilizzati in sala di Emodinamica. Si manifesta con sintomatologia caratterizzata dalla comparsa di violenti brividi, seguiti da rialzo termico, dolore al dorso ed agli arti, malessere generale e talvolta nausea. I sintomi di accompagnamento si protraggono per qualche minuto, il rialzo termico raggiunge l'acme entro 2-3 ore, per decrescere gradualmente, a volte con sudorazione profusa e con ipotensione. Si può anche riscontrare una marcata leucopenia seguita da leucocitosi.

3.6.4. Complicanze neurologiche

- L'incidenza è dello 0,3% dopo procedure diagnostiche. I sintomi si sviluppano durante o subito dopo il cateterismo nel 74% dei pazienti colpiti. I sintomi sono principalmente rappresentati da: debolezza degli arti, asimmetria facciale, disartria, perdita visiva, diplopia. Possono comparire meno frequentemente tra la seconda e dodicesima ora dopo la procedura²¹. Il danno neurologico è prevalentemente causato dall'embolizzazione di materiale ateromatoso proveniente dall'aorta ascendente, anche se la formazione dei trombi sul catetere e sulle guide e l'embolizzazione gassosa sono altre possibilità. In generale il 60% dei pazienti presenta regressione della sintomatologia dopo 24 ore.

3.6.5. Neuropatia femorale

- Incombe in circa lo 0,2% delle procedure. Tutti i pazienti che sviluppano questa complicanza hanno un ematoma retroperitoneale, scrotale od uno pseudoaneurisma e la compressione esterna del nervo sembra essere la causa apparente del danno²². Il dolore violento nella zona di distribuzione del nervo colpito, normalmente precede l'insorgenza della disfunzione nervosa di 24-48 ore.

3.6.6. Aritmie

- La fibrillazione atriale o altre aritmie sopraventricolari possono occasionalmente essere provocate dalla manipolazione del catetere; un blocco di branca destro o sinistro può insorgere durante cateterismo delle rispettive sezioni. Aritmie ventricolari più gravi fino alla fibrillazione ventricolare si possono verificare durante procedura.

3.7. Gestione post-procedurale e complicanze

3.7.1. Rimozione dell'introduttore

L'accesso arterioso è praticato a livello dell'arteria femorale, brachiale o radiale. Complicanze vascolari avvengono nello 0,9-14% dei pazienti dopo procedure coronariche, con la necessità di ricorrere a procedure chirurgiche nello 0,9-3,5% dei pazienti. I fattori di rischio associati ad un aumento delle complicanze a livello vascolare dopo interventi coronarici comprendono una terapia trombolitica peri-procedurale, l'uso dell'eparina dopo la rimozione dell'introduttore, l'età avanzata, l'obesità, la presenza di arteriopatia periferica, il sesso femminile, l'utilizzo di introduttori di gran-

de diametro (10 Fr). Il metodo della compressione manuale è quello seguito nei pazienti che hanno effettuato solo esame diagnostico e non hanno fatto utilizzo di eparina od inibitori della IIb/IIIa. Se si impiegano gli inibitori in seguito ad un intervento coronarico eseguito con successo e senza complicanze, si raccomanda di terminare l'eparina dopo la procedura e rimuovere l'introduttore arterioso circa 3-4 ore dopo (**comunque quando l'aPTT è < 45 sec o l'ACT è 150-170 sec**). Nei pazienti ad alto rischio di emorragia per concomitante terapia anticoagulante dovrebbe essere preferito l'approccio radiale. In caso di terapia con inibitori della GP IIb/IIIa devono essere rispettate alcune precauzioni: durante l'inserimento della cannula, all'inizio della procedura, è consigliabile pungero solo la parete anteriore dell'arteria ed evitare punture multiple. Se è possibile evitare l'inserzione di cannule venose. La sede d'inserzione dell'introduttore ed i polsi distali vanno controllati nella prima ora ogni 15 minuti e successivamente ogni ora. L'eventuale infusione di eparina dovrebbe essere interrotta due ore prima della rimozione della cannula. Controllare l'aPTT o l'ACT prima della rimozione della cannula: la cannula *non* deve essere rimossa fino a quando l'aPTT non sia $\leq 50''$ o l'ACT non sia ≤ 175 . Anche in questo caso può essere eseguita compressione manuale per 30' e bendaggio compressivo. L'utilizzo di device meccanici di chiusura dell'arteria permette la rimozione dell'introduttore immediatamente dopo la procedura.

3.7.2. Ematoma retroperitoneale

L'incidenza si aggira intorno allo 0-3%²². I segni sono rappresentati dalla perdita di sangue senza origine apparente, presenza di ipotensione non spiegabile, presenza di sanguinamento ed edema a livello sopra-inguinale, da dolorabilità al fianco, da crisi vagali ripetute. La maggior parte dei sanguinamenti cessa con l'interruzione della terapia antiaggregante, in casi rari necessita l'intervento chirurgico. La diagnosi di ematoma retroperitoneale si effettua con ecografia o TAC.

3.7.3. Pseudoaneurisma

Si verifica in circa il 6% dei pazienti sottoposti a procedura coronarografica²². La presenza di obesità, diabete, sesso femminile, età > 70 anni, sono fattori di rischio associati. La necessità di un intervento attivo dipende dalle dimensioni, dall'incremento e dalla necessità di continuare il trattamento antiaggregante. La compressione eco-guidata è la prima strategia terapeutica. Gli pseudoaneurismi di grandi dimensioni (> 3 cm) raramente andranno incontro a chiusura spontanea e necessitano di chiusura chirurgica o di stent-graft. La diagnosi di pseudoaneurisma si effettua con eco-Doppler.

3.7.4. *Fistola artero-venosa*

Presenta un'incidenza dello 0,4%. Può essere causata da un sito di accesso relativamente basso, per cui si ha la penetrazione dell'ago sia all'interno dell'arteria femorale profonda o superficiale che del ramo venoso, creando così il collegamento fistoloso. Molte fistole sono di piccole dimensioni senza alcun significato emodinamico. Normalmente rimangono stabili e non necessitano di intervento chirurgico. Alcune vanno incontro a chiusura spontanea²². Anche in questo caso, la compressione eco-guidata è la prima strategia terapeutica. La diagnosi di fistola A-V si effettua con eco-Doppler.

3.7.5. *Ischemia/trombosi*

Presenta una frequenza dello 0-1%. I fattori di rischio sono rappresentati dall'utilizzo di un introduttore molto grande, da una dissezione creata dall'operatore o da una trombosi nel sito di accesso²². I sintomi sono correlati al flusso inadeguato di sangue all'arto: dolore, pallore, cianosi, riduzione di temperatura e di polso al di sotto dell'ostruzione. Può essere tentata angioplastica e stent oppure correzione chirurgica più precocemente possibile.

3.8. Anatomia coronarica normale e radiologica²⁰

L'**arteria coronarica destra** origina dal seno coronarico destro (o antero-mediale) e generalmente viene descritta e caratterizzata nella proiezione obliqua anteriore sinistra. Per pochi millimetri decorre anteriormente, dietro l'arteria polmonare, fra questa e l'aorta, sotto l'auricola destra, diretta verso lo sterno; poi piega in basso per entrare e decorre nel solco atrio-ventricolare anteriore destro fino al livello del margine acuto del cuore. Qui, l'arteria coronarica destra piega posteriormente e decorre nel solco atrio-ventricolare posteriore verso la crux cordis, per dare origine, in caso di dominanza destra, ai suoi due rami terminali, cioè discendente posteriore e ramo posteriore laterale. Il primo tratto (BARI I) si estende dall'origine fino al primo ramo ventricolare destro importante. Il secondo tratto (BARI II) va da detto punto sino al margine acuto del cuore che usualmente, ma non sempre, coincide con l'origine del ramo per il margine acuto (BARI 10), che è il ramo più costante della coronarica destra e che decorre sulla superficie della parete libera del ventricolo destro in direzione dell'apice. Il terzo tratto (BARI III) inizia in corrispondenza del margine acuto del cuore e si estende sino all'origine dell'arteria interventricolare posteriore a livello della crux cordis: a questo punto in caso di dominanza destra, l'arteria coronarica destra si divide nei suoi due rami terminali, mentre, in caso di dominanza sinistra, il terzo tratto risulta essere poco sviluppato o assente.

Il **ramo discendente posteriore** o **interentricolare posteriore** (BARI IV), con le sue branche perforanti (BARI IX) è il più importante ramo della coronarica destra e decorre nel solco omonimo percorrendone circa i due terzi, senza raggiungere l'apice del cuore, che di solito è irrorato dal ramo ricorrente posteriore dell'arteria discendente anteriore.

Il **ramo postero-laterale** origina subito dopo il ramo discendente posteriore a livello della crux cordis, decorre nel solco atrio-ventricolare posteriore sinistro, fornendo irradiazione, con le sue branche (BARI VI-VIII) alle porzioni diaframmatica ed infero-posteriore del ventricolo sinistro. L'arteria coronarica destra, lungo il suo decorso, fornisce rami minori, tra cui: il **ramo del cono** (in genere è il primo vaso che origina dalla coronarica destra, si dirige anteriormente e caudalmente), il **ramo del nodo del seno** (in genere è il secondo vaso della coronarica destra, l'origine ed il decorso sono tuttavia molto variabili, ciò rende ragione sia della transitoria disfunzione del nodo del seno in corso di IMA inferiore con occlusione della destra, sia dei disordini del ritmo riscontrabili dopo interventi cardiocirurgici), i **rami ventricolari destri** (originano a livello del secondo tratto della coronarica e decorrono sulla superficie del ventricolo destro, diretti verso il solco interventricolare anteriore). L'**arteria del nodo atrio-ventricolare** (nasce alla fine del terzo tratto della coronarica destra, ha decorso caratteristicamente rettilineo; è un importante punto di repere per l'identificazione radiologica della crux cordis, perfonde il setto interventricolare posteriore ed il nodo A-V).

L'**arteria coronarica sinistra** ha origine dal seno coronarico sinistro del Valsalva ad un livello più alto rispetto alla coronarica destra e viene generalmente descritta e caratterizzata nella proiezione obliqua anteriore destra.

Il **tronco comune** dell'arteria coronarica sinistra (BARI 11) si estende per una lunghezza variabile, generalmente 2 centimetri, dall'ostio della coronarica sinistra al punto della sua biforcazione nelle arterie discendente anteriore e circonflessa; esso decorre frontalmente e a sinistra, tra il bulbo dell'arteria polmonare e la parete anteriore dell'atrio sinistro. In circa il 30% dei pazienti il tronco comune si divide in tre rami: il ramo che decorre tra i due è il **ramo intermedio** (BARI 28).

L'**arteria discendente anteriore od interventricolare anteriore** è la più costante, per origine e distribuzione, tra tutti i vasi coronarici. Decorre nel solco interventricolare anteriore fino alla punta del cuore, prolungandosi poi nel solco interventricolare posteriore in maniera inversamente proporzionale alla lunghezza del ramo discendente posteriore. Il primo tratto (BARI 12) si estende dalla biforcazione del tronco comune sino all'origine del primo ramo settale importante. Il secondo tratto (BARI 13) va dall'origine del primo ramo settale all'origine del terzo ramo settale o del secondo ramo diagonale. Il terzo tratto (BARI 14) inizia a questo livello e si estende fino all'apice, circondandolo. L'arteria discendente anteriore, lungo il suo decorso, fornisce rami per il setto interventricolare anteriore e per la parete anterolaterale del ventricolo sinistro. I rami

settali (BARI 17) sono generalmente in numero di tre ed originano ad angolo retto dall'arteria discendente anteriore. Di questi il primo ramo è il più costante e rappresenta un preciso punto di repere anatomico per definire i confini tra segmento prossimale e medio dell'IVA. Il secondo ed il terzo sono rami piccoli ed incostanti. I rami diagonali (BARI 15, 16, 29) sono generalmente, anch'essi in numero di tre, originano ad angolo acuto dall'IVA e si distribuiscono alla parete antero-laterale del ventricolo sinistro, con diametro inversamente proporzionale al numero.

L'**arteria circonflessa** è la diretta continuazione del tronco comune nel solco atrio-ventricolare posteriore; il primo tratto (BARI 18) va dalla sua origine a livello del tronco comune fino all'origine del I ramo marginale. Il secondo tratto (BARI 19) va dall'origine del primo ramo marginale all'origine del II ramo marginale. Il terzo tratto (BARI 19') va dall'origine del secondo ramo marginale al punto in cui il vaso si esaurisce, in caso di dominanza destra od al punto di origine del ramo ventricolare sinistro o posterolaterale sinistro in caso di dominanza sinistra o circolo bilanciato. Nel suo percorso l'arteria circonflessa dà origine a vari rami: l'arteria del nodo del seno (quando presente nasce dal tratto prossimale), il ramo atriale circonflesso (origina alla fine del tratto prossimale a livello del margine ottuso e si distribuisce alla parete infero-posteriore dell'atrio sinistro), i rami marginali (sono generalmente in numero di tre). Il primo ramo marginale è il più sviluppato e costante, viene chiamato ramo al margine ottuso ed il suo

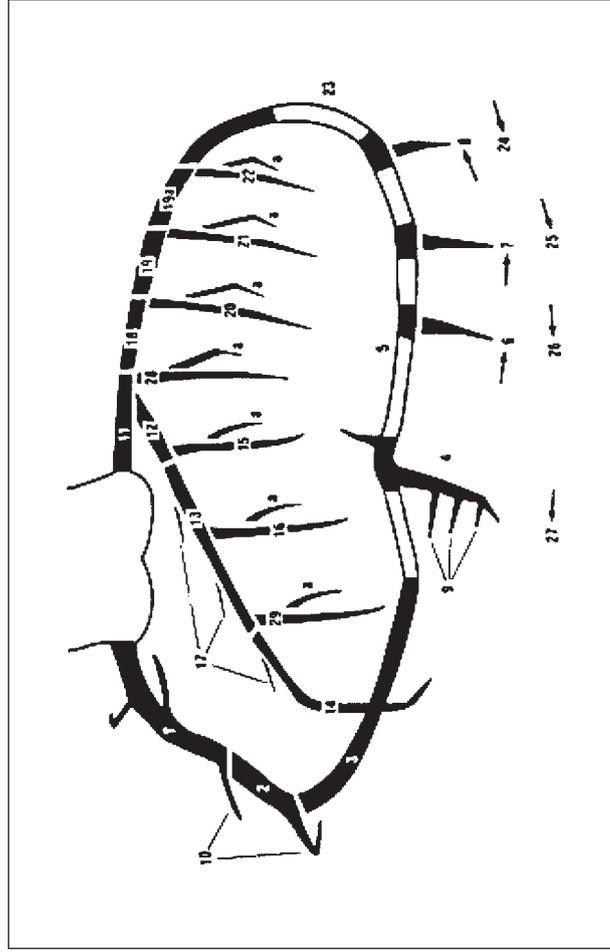


Figura 3.1. Schema BARI

sviluppo è inversamente correlato sia all'estensione della coronaria destra sulla superficie postero-laterale del ventricolo sinistro, sia al numero ed all'estensione dei rami diagonali della discendente anteriore. Il concetto di dominanza viene riferito solamente al rapporto reciproco tra arteria coronaria destra ed arteria circonflessa nei confronti del modo in cui viene irrorata la parete inferiore del ventricolo sinistro o in rapporto all'origine della discendente posteriore. Nella dominanza destra il ramo cx della coronaria sinistra termina nel solco atrio-ventricolare sinistro, mentre la coronaria destra si estende al di là della crux cordis dando origine al ramo discendente posteriore ed ai rami ventricolari sinistri. Nella dominanza sinistra, il ramo circonflesso della coronaria sinistra si prolunga nel solco atrio-ventricolare fornendo il ramo posterolaterale sinistro ed entra nel solco interventricolare posteriore fornendo il vaso omonimo. Nel circolo bilanciato, infine, entrambe le arterie raggiungono la crux cordis essendo il ramo discendente posteriore fornito dalla coronaria destra ed il ramo ventricolare sinistro dall'arteria circonflessa.

3.9. Caratteristiche morfo-geometriche della stenosi coronarica

L'importanza delle caratteristiche morfo-geometriche della stenosi è nel tentativo di ricavare elementi predittivi sull'esito della procedura, in termini di rischio e successo. Le lesioni sono divise in lesioni poco complicate (tipo A), moderatamente complicate (tipo B) e severamente complicate (tipo C). Una singola lesione può avere caratteristiche appartenenti a più tipi. Abitualmente devono essere valutati i seguenti parametri qualitativi della lesione:

- lunghezza della lesione*: è definita discreta se di lunghezza < 10 mm, tubulare se di lunghezza compresa tra 10 e 20 mm, diffusa se > 20 mm;
- eccentricità della lesione*: è definita eccentrica se il suo lume è dislocato nel quarto esterno del diametro del vaso presunto normale;
- la tortuosità* viene definita in base al numero di curvature, cioè di variazioni della direzione dell'asse del vaso uguali o superiori a 45°;
- angolatura del vaso*;
- contorno della lesione*: viene definita avente aspetto irregolare se i suoi margini presentano evidente aspetto frastagliato e/o a denti di sega, o avente aspetto ulcerato se è evidenziabile un cratere luminale all'interno della stenosi, in altri casi la lesione può essere definita avente profilo liscio;
- calcificazioni*: viene rilevata come lieve, moderata od importante, basandosi sulla radiodensità della parete del vaso prima dell'iniezione del mezzo di contrasto;
- trombosi intraluminale*: se sono identificabili, in più proiezioni, difetti di riempimento intraluminali, non calcifici, a curvatura convessa, ben separati dalla adiacente parete del vaso, con almeno tre margini circondati da mezzo di contrasto²².

Tabella 3.4. Caratteristiche delle lesioni coronariche

LESIONI TIPO A (basso rischio)	
<ul style="list-style-type: none"> • discreta lunghezza (< 10 mm) • concentrica • facilmente accessibile • tratto non angolato, < 45° • profilo liscio 	<ul style="list-style-type: none"> • non, o poco, calcifica • stenosi non occlusiva • localizzazione non ostiale • non coinvolgimento di branche laterali maggiori • assenza di trombi
LESIONI TIPO B (moderato rischio)	
B1 = presenza di una caratteristica; B2 = presenza di due caratteristiche	
<ul style="list-style-type: none"> • tubulari (lunghezza da 10 a 20 mm) • eccentriche • tortuosità moderata del tratto proximale • tratto moderatamente angolato > 45°, < 90° • profilo irregolare 	<ul style="list-style-type: none"> • modesta o grossa calcificazione • occlusione totale < 3 mesi • localizzazione ostiale • lesione alla biforcazione • presenza di trombi
LESIONI TIPO C (alto rischio)	
<ul style="list-style-type: none"> • diffusa (lunghezza > 20 mm) • eccessiva tortuosità del tratto proximale • tratto moderatamente angolato, > 90° 	<ul style="list-style-type: none"> • occlusione totale > 3 mesi • incapacità di proteggere branche laterali maggiori • graft venosi degenerati con lesioni friabili

3.9.1. Valutazione del flusso attraverso la stenosi (flusso TIMI e TIMI frame count)

Il flusso attraverso la stenosi, detto “flusso diretto”, viene valutato attraverso iniezione selettiva del vaso responsabile e non tiene conto di altre sorgenti del flusso come i circoli collaterali o la presenza di grafts. Il sistema di gradazione del flusso **TIMI** è il metodo più comunemente usato. **TIMI 0** corrisponde all'assenza di flusso anterogrado attraverso la stenosi. **TIMI 1** corrisponde al passaggio di modesta quantità di contrasto attraverso la stenosi, non in grado di opacizzare completamente il vaso a valle durante le sequenze angiografiche. **TIMI 2** corrisponde al passaggio attraverso la stenosi di una quantità di contrasto tale da consentire l'opacizzazione del letto a valle, in presenza, tuttavia di un riempimento e di un lavaggio percettibilmente inferiori ai vasi adiacenti non ostruiti. **TIMI 3** corrisponde al flusso attraverso la stenosi di una quantità di mezzo di contrasto tale da consentire l'immediata opacizzazione per via anterograda del letto a valle senza ritardi di riempimento e di lavaggio rispetto ai vasi adiacenti non ostruiti²². Un indice obiettivo e quantitativo di valutazione del flusso coronarico è rappresentato dal numero di cineframes necessari affinché il contrasto raggiunga dall'origine, un punto di riferimento distale della coronaria responsabile del-

l'infarto (**TIMI frame count**)²³. Il primo frame da prendere in considerazione, è quello in cui l'arteria è completamente visualizzata dal contrasto. È necessaria la presenza di almeno tre criteri: 1) il contrasto deve evidenziare completamente l'origine dell'arteria. 2) il contrasto deve evidenziare entrambi i borboli dell'origine dell'arteria. 3) il movimento del contrasto deve essere anterograde. Se la culprit lesion è sull'arteria circonflessa e dal contrasto viene evidenziata anche l'arteria discendente anteriore, l'evidenzia dell'origine dell'arteria circonflessa deve essere considerato il primo frame. L'ultimo frame è considerato l'opacizzazione di una branca distale dell'arteria responsabile dell'IMA scelta come punto di riferimento. Non è necessaria la completa opacizzazione della branca. Per il ramo discendente anteriore, la branca distale considerata punto di riferimento è la biforcazione terminale (“mustache” o “pitchfork”). Per il ramo circonflesso è la biforcazione distale del segmento che contiene la lesione che ha la distanza totale più lunga dalla lesione. Per la coronaria destra la prima branca del ramo posterolaterale. In generale per le arterie che presentano flusso TIMI 3 il TIMI frame count è di circa 30 frames, il flusso TIMI 2, invece, è descritto da circa 60 frames²³.

3.9.2. Aneurisma della coronaria

È una dilatazione localizzata del diametro di un segmento vascolare coronarico di almeno 1,5 volte il diametro adiacente del vaso presumibilmente normale. Possono svilupparsi dopo angioplastica, aterectomia o terapia radiante per ridurre la restenosi. Deve essere distinto dalle ectasie che rappresentano un processo più diffuso e dal rimodellamento positivo che spesso non si apprezza a livello radiologico e che rappresenta un allargamento più limitato del vaso.

3.9.3. Aspetto ad acciottolato

È l'aspetto di un lume a pattern geometrico, che può essere evidenziato dopo iniezione di mezzo di contrasto in una coronaria in cui sia stato recentemente impiantato uno stent.

3.9.4. Chiusura acuta o brusca del vaso

Angiograficamente si presenta come una brusca riduzione del flusso secondario ad un'occlusione focale parziale o totale durante, o subito dopo, l'esecuzione di una procedura interventistica. Normalmente avviene proprio a livello della lesione associandosi spesso ad una dissecazione localizzata, ad una occlusione trombotica, o al vasospasmo.

3.9.5. Dissezione coronarica

È una lacerazione nella parete vascolare. Viene identificata angiograficamente grazie ad una serie di anomalie che comprendono lo sfociamento localizzato (*haziness*), la presenza di un doppio lume o una brusca riduzione o interruzione del flusso in parte del vaso coronarico (tab. 3.5). Possono essere spontanee o iatrogene. Possono infatti essere provocate da lacerazioni causate da cateteri guida, fili guida, dalle dilatazioni mediante pallone.

Tabella 3.5. Classificazione delle dissezioni coronariche

Tipo A.	Sfuocamento con minore luminosità del lume vascolare
Tipo B.	Dissecazione lineare con aspetto a tratti paralleli o a doppia intensità
Tipo C.	Contrasto extraluminale (dissezione a cappuccio con persistente ritenzione del contrasto)
Tipo D.	Dissezione a spirale
Tipo E.	Dissezione con ridotto flusso
Tipo F.	Dissezione con occlusione totale

3.9.6. Dominanza

È dominante il vaso che fornisce l'arteria coronaria discendente posteriore. Il punto di reperi angiografico è spesso rappresentato dall'arteria del nodo AV.

3.9.7. Edge Effect ("effetto caramella")

È il pattern di ristrenosi ricorrente osservato nei primi trial di trattamento radiante delle lesioni per prevenire la ristrenosi, consiste in una zona centrale relativamente indenne e da restringimenti a livello delle estremità causate dalle ristrenosi.

3.9.8. Fenomeno del *no-reflow* o *slow flow*

È una riduzione brusca del flusso senza che siano visibili apparenti cause. L'aspetto angiografico di questo fenomeno è caratteristico, mostrando la presenza prolungata del contrasto nei vasi di grosso calibro e una propagazione a valle del contrasto che avviene in maniera lenta ed intermittente. Le lesioni trombotiche e le lesioni degenerate dei grafts venosi sviluppano più di altre il fenomeno del *no-reflow*. Come trattamento terapeutico si può utilizzare l'infusione intracoronarica di nitrati oppure di nitroprussiato di sodio (dosaggio: 1 fl in 250 ml di glucosata al 5%; aspirare 1 cc e diluirlo con 20 cc di sol glucosata (20 γ /ml) somministrare 2 cc).

3.9.9. Fistola coronarica

È una comunicazione anomala tra un'arteria ed un'altra struttura vascolare normalmente di tipo venoso. Può essere sia congenita che iatrogena. La perforazione del ventricolo sinistro causata dal filo guida rappresenta un classico esempio di una fistola artero-cavitaria iatrogena.

3.9.10. Ponte muscolare miocardico (o *myocardial bridge*)

Quando l'arteria coronarica epicardica passa per un breve tratto al di sotto della superficie del cuore per poi riemergere più a valle, la parte di tessuto miocardico soprastante questo tratto di coronaria viene chiamato ponte muscolare miocardico. Viene identificato angiograficamente come un restringimento segmentale dell'arteria coronarica durante la sistole. Anche se l'entità del restringimento può essere transitorio (il flusso coronarico è nella coronaria sinistra fondamentalmente diastolico), in alcuni casi il ponte miocardico può indurre ischemia miocardica transitoria quando aumenta la forza ed il numero di contrazioni miocardiche. In questo caso, la terapia farmacologica del *myocardial bridge* è costituita dai beta-bloccanti (es. atenololo, Tenormin, Atenol cp 100 mg/die) in assenza di controindicazioni.

3.9.11. *Spasmo coronarico*

È la riduzione del diametro del lume di un segmento coronarico causata dalla contrazione localizzata della muscolatura liscia della parete vasale e può provocare una riduzione del flusso. Scompare dopo somministrazione intracoronarica di vasodilatatori come la nitroglicerina (150-300 γ intracoronarica).

3.9.12. *Ulcerazione*

Presenta un aspetto tipo cratere; la parte centrale si riempie con il mezzo di contrasto che permane anche dopo che il lume del vaso si è lavato. Si riscontrano più frequentemente nei pazienti con angina instabile.

Management del paziente nel laboratorio di Emodinamica ed in UTIC: schemi terapeutici

4

4.1. Farmaci per la sedazione cosciente

4.1.1. *Morfina (Morfina cloridrato fl 10 mg, 20 mg)*

È un agonista oppioide con potente effetto analgesico (tab. 4.1). La morfina causa vasodilatazione e riduce il precarico, per cui va usata con cautela nel coinvolgimento del ventricolo destro durante IMA e nell'IMA inferiore con stato vagotonico in atto. La morfina ha effetto favorevole sulla soglia della fibrillazione ventricolare (innalzandola). Se è ancora richiesta somministrazione di morfina dopo 3-4 h dall'IMA, ciò indica progressione di ischemia e spesso richiede l'incremento della dose di β -blocco o nitroderivati, l'aggiunta di inibitori della glicoproteina IIb-IIIa o lo studio emodinamico urgente.

Tabella 4.1. Morfina

Indicazioni	Formulazione	Contro-indicazioni	Effetti collaterali	Precauzioni	Avvertenze	Farmacocinetica	Posologia
Dolore nell'IMA ed Edema Polmonare Acuto.	Fiale da 10 mg/1 ml, 20 mg/1 ml (Morfina Solfato).	Ipotensione grave Crisi asmatica.	Gastro-intestinali (nausea, vomito). SNC Cardiaci (ipotensione, bradicardia). Genitourinari (spasmo ureterale).	Cautela in trauma cranico, BPCO, ipertensione endocranica, addome acuto, insuff. epatica e renale. IMA inferiore con coinvolgimento del ventricolo destro. Ipovolemia.	Monitorare PA e FC. Antidoto: Naloxone (<i>Narcan</i>) 0,4-2 mg ogni 2' fino a max 10 mg in 30'.	Eliminazione epato-renale.	Dose iniziale: 2-5 mg e.v. o im (1/3 fl, 1/2 fl) ripetibile ogni 5'. Non superare i 30 mg!

4.1.2. *Midazolam (Ipnovel 5 mg in 1 ml oppure 15 mg in 3 ml)*

È una benzodiazepina a breve durata d'azione, ideale per una narcosi superficiale durante brevi procedure invasive diagnostiche o terapeutiche (caterismo cardiaco, ecocardiogramma-transesofageo, cardioversione elettrica, impianto di pace-maker) (tab. 4.2).

Tabella 4.2. Midazolam

Indicazioni	Contro-indicazioni	Effetti collaterali	Precauzioni	Avvertenze	Farmaco-cinetica	Posologia
Agitazione psico motoria. Sedazione prima e durante procedure invasive.	Intossicazione acuta da alcool, miastenia grave, insuff. epatica o respiratoria, glaucoma.	Gastro-intestinali (nausea, vomito, singhiozzo). SNC (depressione respiratoria, perdita della memoria a breve termine) Cardiaci (ipotensione, bradi-tachicardia). Polmonari (laringo-spasmo).	Cautela in trauma cranico, BPCO, ipertensione endocranica, addome acuto, insuff. epatica e renale.	Monitorare PA, FC, SPO ₂ . Cautela negli anziani e in insuff. renale, scompenso cardiaco. Somministrare lentamente.	Metabolismo epatico ed escrezione renale. Comparsa effetto: 1-5'. Durata: 2-6 h.	Dose: 1-2,5 mg ev in 2'-3'. Iniziare con 2 ml in 2'-3' (1 fl da 5 mg (1 ml) in 9 ml di soluzione fisiologica) ripetibile dopo 2'. Non superare il dosaggio massimo di 5 mg. Per il Coth Lab: 1 fl da 5 mg diluita con 14 ml di soluzione fisiologica: 3 ml ev. Se necessario, bolo successivo di 2 ml e.v.

4.1.3. Diazepam (Valium, Tranquirit, Ansiolin) (5-10 mg per os od e.v.; fiale 10 mg/2 ml)

È un sedativo utilizzato per alleviare l'ansia ed indurre sonnolenza. Possiede un'emivita di 43 ± 13 ore e può risultare utile come premedicazione per effettuare l'intervento. Per l'utilizzo endovenoso: 2-10 mg ev ripetibile dopo 3-4 ore.

4.2. Farmaci antiischemici

4.2.1. Nitrati (Nitroglicerina: Venitrin fl, Trinitrina. Isosorbide dinitrato: Carvasin)

I nitrati dilatano le arterie coronariche epicardiche e le arteriole di diametro > 100 μ m. Ridistribuiscono il flusso attraverso il circolo collaterale e dalle regioni epicardiche a quelle endocardiche. Fanno regredire lo spasmo coronarico e le stenosi dinamiche dei vasi epicardici. I nitrati, inoltre, riducono il postcarico e, soprattutto, il precarico cardiaco aumentando la capacità venosa e sono quindi utilizzati non solo nell'angina ma anche per ridurre il lavoro cardiaco nell'insufficienza ventricolare sinistra e, in casi sele-

Tabella 4.3. Nitrati

Indicazioni	Formulazione	Contro-indicazioni	Effetti collaterali	Precauzioni	Avvertenze	Farmaco-cinetica
Cardiopatía ischemica	e.v.: fiale da 5 mg/1,5 ml, (Venitrin); s.l.: cp da 5 mg (Carvasin).	Cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva e stenosi aortica severa. Infarto del ventricolo destro Ipotensione	SNC (cefalea) Cardiaci (ipotensione, tachiaritmie o bradicardia riflessa). Metaemoglobinemia	Tutti gli effetti emodinamici dei nitrati e.v. scompaiono dopo 48 h di infusione continua.	Monitorare PA, FC.	Metabolismo epatico. e.v.: comparsa effetto: 1-5'. Durata: 3-5'. s.l.: gli effetti clinici compaiono entro 1-2' e durano fino ad 1 ora.

zionati, nelle prime fasi dell'infarto miocardico. I nitrati devono essere usati con cautela in caso di infarto del ventricolo destro per il rischio di grave ipotensione (pre-carico dipendenti) (tab. 4.3).

Venitrin, posologia e.v.: 5-100 γ /min

Gocciolatore (tab. 4.4): diluire Venitrin **1 fl in 250 ml di soluzione fisiologica** (SF) (5000 γ /250 ml di SF: 20 γ /ml). Con questa diluizione ogni goccia corrisponde a 1 γ di nitroglicerina. Considerando come dose iniziale 10 γ /min (può essere aumentata in funzione di pressione arteriosa e della sintomatologia del paziente), si somministreranno **10 gocce/min**. Il dosaggio può essere aumentato sotto stretto controllo dei valori pressori.

Pompa peristaltica (tab. 4.4): diluire Venitrin **5 fl in 250 ml di SF** (25000 γ /250 ml di SF: 100 γ /ml). La dose iniziale di 10 γ /min corrisponde a **6 ml/h** (la pompa peristaltica viene impostata in ml/h).

Pompa siringa (tab. 4.4): diluire Venitrin **4 fl in 50 ml di SF** (20000 γ /50 ml di SF: 400 γ /ml). La dose iniziale di 10 γ /min corrisponde a **1,5 ml/h** (la pompa siringa viene impostata in ml/h).

Tabella 4.6. Segue

Verapamil (ISOPTIN) Pompa siringa: 10 fl in 50 ml di SF									
Peso kg	50	60	70	80	90	100			
γ /kg/min	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h			
1	3	3.6	4.2	4.8	5.4	6			
2	6	7.2	8.4	9.6	10.8	12			
3	9	10.8	12.6	14.4	16.2	18			
4	12	14.4	16.8	19.2	21.6	24			
5	15	18	21	24	27	30			

Pompa peristaltica (tab. 4.6): diluire Isoptin 10 fl in 250 ml di SF (50000 γ /250 ml di SF: 200 γ /ml). La dose di 1 γ /kg/min corrisponde a 21 ml/h per un uomo di 70 kg (1 γ corrisponde a 0.005 ml, \times 60 minuti = 0.3 ml \times 70 kg = 21 ml).

Pompa siringa (tab. 4.6): diluire Isoptin 10 fl in 50 ml di SF (50000 γ /50 ml di SF: 1000 γ /ml). La dose iniziale di 1 γ /min corrisponde a 4.2 ml/h per un uomo di 70 kg (1 γ corrisponde 0.001 ml, \times 60 minuti = 0.06 ml \times 70 kg = 4.2 ml)

Nella **tachicardia parossistica sopraventricolare** (TPSV), il bolo ev di 5-10 mg somministrato in due minuti ripristina il ritmo sinusale entro 10' in circa il 60% dei casi. Il bolo può essere ripetuto 10' più tardi se necessario. La velocità di infusione dopo bolo efficace è di 5 γ /kg/min, per circa 30-60', da ridurre successivamente. Nella **fibrillazione atriale acuta** il Verapamil viene somministrato in bolo a 1 mg/min fino a 10 mg, seguito da infusione di 0.1-5 γ /kg/min e modificato in base alla risposta ventricolare. Nell'**angina variante di Prinzmetal** viene somministrato alla dose media di 450 mg \times os in 3-4 somministrazioni¹⁷.

Diltiazem (Altiagem, Angizem, Dilzene, Tildiem)

È un calcio antagonista non diidropiridinico che rallenta la conduzione del nodo A-V, prolunga il periodo refrattario, rallentando la risposta ventricolare nel flutter e nella fibrillazione atriale. Riduce la PA mediante riduzione delle resistenze periferiche totali e ha moderato effetto cronotropo ed inotropo negativo. Può antagonizzare lo spasmo coronarico (tab. 4.7).

Tabella 4.7. Diltiazem

Indicazioni	Formulazione	Controindicazioni	Effetti collaterali	Avvertenze	Farmacocinetica
Angina instabile	e.v.: Altiagem, Angizem, Dilzene, Tildiem, fiale da 50 mg/5 ml;	Ipotensione marcata.	Cardiaci (ipotensione, blocchi sinusali, blocchi A-V).	Monitorare PA, FC, ECG.	Metabolismo epato-renale.
Angina stabile		Tachicardia ventricolare.			
Angina di Prinzmetal					

Tabella 4.7. Segue

Indicazioni	Formulazione	Controindicazioni	Effetti collaterali	Avvertenze	Farmacocinetica
Tachicardie sopraventricolari da rientro	compresse: Altiagem, Angizem, Dilzene, Tildiem, 60 mg, Formulazioni R 120 mg, 180 mg. Formulazioni da 300 mg	Blocchi A-V di II° o III° in assenza di pace-maker. Sindrome di WPW. Scompenso cardiaco.	SNC (vertigini, parestesie)		e.v.: comparso effetto: 3'. Durata: 1-3 h dopo singolo bolo, 0.5-10 h dopo sospensione dell'infusione.
Riduzione della risposta ventricolare nel flutter o nella fibrillazione atriale		β -blocco e.v., digossina e.v., tossicità digitalica.			

Diltiazem ev, Posologia:

Bolo: la dose del bolo è 0.25 mg/kg/2'. Diluire **Dilzene** 1 fl (50 mg) portato a 20 ml con SF (2.5 mg/ml), da infondere lentamente in 2 minuti. Se la risposta è inadeguata somministrare 0.35 mg/kg in 2'.

Diltiazem Bolo (in 2')

PESO (kg)	ml
50	5
60	6
70	7
80	8
90	9
100	10

Infusione: la dose dell'infusione è 1-5 γ /kg/min oppure 5-15 mg/h. Range terapeutico: 1-5 γ /kg/min.

Gocciolatore: diluire **Dilzene** 1 fl in 250 ml di SF (200 γ /ml).

Diltiazem		Gocciolatore: 1 fl in 250 ml di SF									
Peso kg γ /kg/min	Infusione	50	60	70	80	90	100				
	gocce/min	gocce/min	gocce/min	gocce/min	gocce/min	gocce/min	gocce/min				
1	5	6	7	8	9	10	10				
2	10	12	14	16	18	20	20				
2.5	12	15	18	20	22	24	22				
3	15	18	21	24	27	30	30				
4	20	24	28	32	36	40	40				
5	25	30	35	40	45	50	50				

Pompa peristaltica: diluire **Dilzene** 5 fl in 250 ml di SF (1000 γ /ml).

Diltiazem	Infusione	Pompa peristaltica: 5 fl in 250 ml di SF							
		50 ml/h	60 ml/h	70 ml/h	80 ml/h	90 ml/h	100 ml/h		
Peso kg γ /kg/min									
1	3	4	4	4	5	5	5	6	6
2	6	7	8	8	9	9	11	12	12
2.5	7	9	10	10	12	12	13	15	15
3	9	11	13	13	14	14	16	18	18
4	12	14	17	17	19	19	21	24	24
5	15	18	21	21	24	24	27	30	30

Pompa siringa: diluire **Dilzene** 2 fl (100 mg/10 ml) + 40 ml di SF (2000 γ /ml).

Diltiazem	Infusione	Pompa siringa: 2 fl in 40 ml di SF							
		50 ml/h	60 ml/h	70 ml/h	80 ml/h	90 ml/h	100 ml/h		
Peso kg γ /kg/min									
1	1.5	1.8	2.1	2.1	2.4	2.4	2.7	3	3
2	3	3.6	4.2	4.2	4.8	4.8	5.4	6	6
2.5	3.7	4.5	5.2	5.2	6	6	6.7	7.5	7.5
3	4.5	5.4	6.3	6.3	7.2	7.2	8.1	9	9
4	6	7.2	8.4	8.4	9.6	9.6	10.8	12	12
5	7.5	9	10.5	10.5	12	12	13.5	15	15

La **tachicardia parossistica sopraventricolare (TPSV)**, di solito regredisce in 3'. La riduzione della frequenza nel **flutter** e nella **fibrillazione atriale** si verifica di solito dopo 2-7'. L'ipotensione può perdurare per ore dopo la fine dell'infusione. Nell'**angina variante di Prinzmetal** si utilizzano dosi \times os di 240-360 mg/die⁷, fino a 600 mg/die.

4.2.3. Beta-bloccanti

I β -bloccanti riducono le richieste di ossigeno del cuore riducendo il doppio prodotto (frequenza cardiaca e pressione arteriosa) e limitando l'aumento della contrattilità indotto dall'esercizio fisico. Potenzialmente tutti i β -bloccanti sono egualmente efficaci nell'angina pectoris, e la scelta del farmaco ha poca importanza nei pazienti senza malattie concomitanti. Devono essere usati con cautela nei pazienti con bradicardia o blocco A-V, in caso di ridotta funzione ventricolare sinistra, grave asma o broncospasmo e depressione grave. I β -bloccanti di prima generazione come il propranololo (Inderal) bloccano i recettori β in modo non selettivo (sia β_1 che β_2). Quelli di seconda generazione come l'atenololo (Tenormin, Atenol, Seles- β) ed il metoprololo (Lopresor, Seloken), hanno a basse dosi una relativa selettività per i recettori β_1 localizzati prevalentemente nel cuore. Quelli di terza generazione hanno in più proprietà vasodilatatrici legate ad attività simpaticomimetica intrinseca β_2 (ISA) che induce vasodilatazione o associata attività bloccante α -adrenergica, come nel caso del labetalolo (Trandate, Abe-

tol, Amipren, Lolum), o del carvedilolo (Carvipress, Dilatrend). Nell'angina i più utilizzati sono atenololo (50-100 mg/die) e metoprololo (150-300 mg/die)⁷, il primo viene principalmente eliminato per via renale, il secondo per via epatica, ciò dovrebbe essere tenuto in considerazione in presenza di concomitante patologia epatica o renale. I β -bloccanti hanno effetti sfavorevoli sul profilo lipidico, specie quelli non selettivi⁷.

Attraverso modelli sperimentali è stata dimostrata un'importante azione del β -bloccante sulla redistribuzione del flusso tra epicardio ed endocardio durante ischemia (reverse "coronary steal"). La riduzione della frequenza cardiaca indotta dai β -bloccanti aumenta il flusso nello strato subendocardico/per minuto. Quindi, il meccanismo con cui la bradicardia provoca il miglioramento della funzione contrattile durante ischemia miocardica transitoria sarebbe interamente legato all'aumento dell'apporto di O_2 con un lieve aumento di flusso/min ed un enorme aumento del flusso subendocardico/per battito²⁴.

Poiché la frequenza cardiaca è uno dei determinanti principali del consumo di O_2 , i β -bloccanti sono farmaci particolarmente importanti nel trattamento dei pazienti con cardiopatia ischemica.

Atenololo (Atenol, Tenormin fl ev 5 mg, Atenol, Tenormin, Seles β cp 100 mg)

È un β -bloccante beta-1 selettivo (tab. 4.8), privo di attività simpatico-mimetica intrinseca⁷.

Tabella 4.8. Atenololo

Indicazioni	Formulazione	Controindicazioni	Effetti collaterali	Avvertenze	Precauzioni	Farmacocinetica
Ischemia miocardica ed IMA	e.v.: Atenol, Tenormin fiale da 5 mg/10 ml;	Insufficienza cardiaca congestizia e shock cardiogeno.	Gastrointestinali (nausea, diarrea)	Monitorare ECG, PA, SO_2 , diuresi.	Cautela in presenza di vasculopatia periferica, feocromocitoma, diabete.	Escrezione renale.
Aritmie sopraventricolari e ventricolari	Atenol, Tenormin, Seles β cp 100 mg	Malattie del nodo del seno e blocchi AV di I° e II°.	Cardiaci (ipotensione, bradicardia, insufficienza cardiaca, blocchi A-V), SNC (depressione, confusione)	Evitare la brusca sospensione del farmaco	Può aggravare le reazioni allergiche.	e.v. effetto massimo: 15'. Durata: 18-24 h.
Ipotensione arteriosa.		BPCO.	Respiratori (dispnea, broncospasmo)		Non associare a Diltiazem e Verapamil (attendere 24 h dalla sospensione)	
Dissecazione aortica		Ipotensione marcata (PAS < 100 mmHg) e bradicardia (FC < 50 BPM).			Non associare con azione inotropica negativa	

Tenormin, dose iniziale e.v.: 5 mg (1 fiala) in 5', ripetibile dopo 10 min (nelle sindromi coronariche acute, controllare la funzione ventricolare sinistra).

Tenormin, mantenimento per os: 15' dopo l'infusione: 50 mg (1/2 cp); 12 h dopo l'infusione: 50 mg; a seguire: 50-100 mg/die secondo frequenza cardiaca.

Metoprololo (Lopresor, Seloken)

È un β -bloccante beta-1 selettivo (tab. 4.9), privo di attività simpatico-mimetica intrinseca⁷.

Indicazioni	Formulazione	Controindicazioni	Effetti collaterali	Avvertenze	Precauzioni	Farmacocinetica
Ischemia miocardica ed IMA Aritmie sopra-ventricolari e ventricolari Dissecazione aortica	e.v.: fiale da 5 mg/5 ml (Seloken); compresse: Seloken e Lopresor 100 mg; formulazione R: 200 mg.	Insufficienza cardiaca congestizia e shock cardiogeno. Malattie del nodo del seno e blocchi AV di I° e II°. BPCO. Ipotensione marcata (PAS < 100 mmHg) e bradicardia (FC < 50 BPM).	Gastro-intestinali (nausea, diarrea) Cardiaci (ipotensione, bradicardia, insufficienza cardiaca, blocchi A-V). SNC (depressione, confusione) Respiratori (dispnea, broncospasmo)	Monitorare ECG, PA, SO_2 , diuresi. Evitare la brusca sospensione del farmaco. Alta liposolubilità.	Cautela in presenza di vasculopatia periferica, feocromocitoma, diabete. Può aggravare le reazioni allergiche. Non associare a Diltiazem e Verapamil (attendere 24 h dalla sospensione) Non associare ad anestetici con azione inotropica negativa	Idrossilazione epatica ed escrezione renale. e.v.: comparsa effetto: 20'; effetto massimo: 20'; Durata: 5-8 h.

Dose iniziale e.v.: 5 mg (1 fiala) in 5', somministrando un totale di 15 mg (3 fl) ripetibile ad intervalli di 5-10'.

Mantenimento per os: 15' dopo: 25-50 mg; 6-12-18 h dopo: 25-50 mg; a seguire la dose di carico e.v.: 50-100 mg \times 2/die da aumentare controllando frequenza cardiaca e pressione arteriosa.

Propranololo (Inderal)

È un β -bloccante non cardiosellettivo (tab. 4.10), privo di attività simpatico-mimetica intrinseca⁷.

Tabella 4.10. Propranololo

Indicazioni	Formulazione	Controindicazioni	Effetti collaterali	Avvertenze	Precauzioni	Farmacocinetica
Ischemia miocardica ed IMA Aritmie sopra-ventricolari e ventricolari Iperensione arteriosa. Dissecazione aortica.	e.v.: Inderal fiale da 5 mg/5 ml; compresse: Inderal 40 mg, R 80 mg.	Insufficienza cardiaca congestizia e shock cardiogeno. Malattie del nodo del seno e blocchi AV di I° e II°. BPCO. Ipotensione marcata (PAS < 100 mmHg) e bradicardia (FC < 50 BPM).	Gastro-intestinali (nausea, diarrea) Cardiaci (ipotensione, bradicardia, insufficienza cardiaca, blocchi A-V). SNC (depressione, confusione) Respiratori (dispnea, broncospasmo)	Monitorare ECG, PA. Evitare la brusca sospensione del farmaco	Cautela in presenza di vasculopatia periferica, feocromocitoma, diabete. Può aggravare le reazioni allergiche. Non associare a Diltiazem e Verapamil (attendere 24 h dalla sospensione) Non associare ad anestetici con azione inotropica negativa	Metabolismo epatico. e.v.: comparsa effetto: immediato; effetto massimo: 1'; Durata: 5'. Alta liposolubilità per cui può raggiungere alte concentrazioni cerebrali.

Dose iniziale e.v.: 5 mg (1 fiala) in 5', ripetibile dopo 2'. Per maggiore precauzione si può iniziare con 0.5 mg ogni 2' fino ad un massimo di 0.1 mg/kg (1/2 cc per volta fino ad un massimo di 1 + 1/2 fl in un uomo di 70 kg).

Mantenimento per e.v.: 1-3 mg/h. (5 fl in 250 ml di SF; 0.1 mg/ml = 10-30 ml/h).

Esmololo (Brevibloc)

È un β -bloccante cardiosellettivo (tab. 4.11), con rapido inizio d'azione e breve durata molto usato in anestesia. È idrolizzato da esterasi plasmatiche non specifiche con un'emivita di soli 9-10 minuti. Produce effetti inotropi e cronotropi negativi e rallenta la conduzione A-V²⁰. Per questi motivi è usato in situazioni in cui vi è indicazione clinica al β -bloccante ma controindicazione per vasospasmo e broncospasmo: la sua breve durata d'azione e la sua β 1-selettività determinano breve e minima contrazione della muscolatura liscia. Alle dosi terapeutiche è sprovvisto di attività simpatico-mimetica intrinseca⁷.

Posologia e modalità di somministrazione:

Brevibloc 100 mg è pronto per l'uso (10 mg/ml), non è necessaria la diluizione. Non è compatibile con il bicarbonato di sodio.

Tabella 4.11. Esmololo

Indicazioni	Formulazione	Controindicazioni	Effetti collaterali	Avvertenze	Precauzioni	Farmacocinetica
Tachicardie sopra-ventricolari e particolarmente: fibrillazione atriale, flutter atriale, tachicardia sinusale, in particolare in pazienti con contro-indicazione ad adenosina e verapamil.	e.v.: Brevibloc fiale da 100 mg/10 ml.	Bradicardia importante. Shock cardiogeno. Insufficienza cardiaca congestizia scompensata. Blocchi AV di I° e III°. Relative: BPCQ, asma.	Cardiaci (ipotensione, bradicardia, dolore toracico). Gastro-intestinali (nausea, vomito) SNC (ansia, cefalea) Respiratori (broncospasmo, edema polmonare acuto) In caso di stravasamento di possibilità di necrosi cutanea.	Monitorare FC, ECG, PA. Non è compatibile con il bicarbonato di sodio.	Cautela in presenza di diabete ed insufficienza renale. Non associare a Diltiazem e Verapamil (attendere 24 h dalla sospensione) Non associare ad anestetici con azione inotropica negativa	Eliminazione renale. e.v.: comparsa effetto: 1-2'; effetto massimo: 5'; Durata: 10'.

Peso kg	Bolo Brevibloc (500 µg/kg)	
	mg	ml di una fiala da 10 ml
50	25 (25000 µg)	2.5 ml (da una fiala di 10 ml)
60	30 (30000 µg)	3 ml
70	35 (35000 µg)	3.5 ml
80	40 (40000 µg)	4 ml
90	45 (45000 µg)	4.5 ml

Dose di carico: 3-40 mg, generalmente si inizia con 3-6 mg ev in bolo in un minuto (30-300 fino ad un massimo di 500 µg/kg in 1')²³.

Mantenimento per e.v.: 50 µg/kg/min. Se dopo 4 minuti vi è risposta mantenere l'infusione a 50 µg/kg/min, se non vi è risposta somministrare un ulteriore bolo di 500 µg in 1 minuto e poi aumentare l'infusione a 100 µg/kg/min per altri 4'. Se è ancora insufficiente, dopo un altro bolo di 500 µg/kg in 1 minuto aumentare l'infusione a 150 µg/kg/min. Si può aumentare progressivamente l'infusione di 50 µg/kg/min per volta fino a 300 µg/kg/min. Prima di ogni aumento del dosaggio è utile effettuare un bolo di 500 µg/kg in 1 min.

Preparazione: preparare 5 fiale in una siringa da 50 ml per ottenere una concentrazione di 10 mg/ml (10000 γ/ml).

Peso kg	Pompa siringa (5 fl: 10 mg/ml)				
	50	100	150	200	300
50	15	30	45	60	90
60	18	36	54	72	108
70	21	42	63	84	126
80	24	48	72	96	144
90	27	54	81	108	162
100	30	60	90	120	180

In caso di effetti collaterali, la posologia può essere ridotta o la sua somministrazione interrotta. Gli effetti collaterali scompaiono entro 30 minuti.

Posologia in caso di tachicardia ed aumenti di pressione intraoperatoria

Nel periodo intraoperatorio, durante anestesia, quando è necessario un controllo immediato:

Dose d'attacco in bolo ev di 80 mg in 15-30 secondi.

Mantenimento: 150 µg/kg/min da aumentare fino a 300 µg/kg/min.

Al momento del risveglio dall'anestesia per prevenire la scarica adrenergica:

Dose d'attacco di 500 µg/kg/min in 1 minuto.

Mantenimento: 300 µg/kg/min.

In periodo post-operatorio:

Dose d'attacco: 500 µg/kg/min in 1 minuto.

Mantenimento: 50 µg/kg/min per 4'. Ricominciare la sequenza dei 5 minuti (fino a 300 µg/kg/min) fino ad ottenere l'effetto desiderato.

Labetalolo (Trandate)

È un β-bloccante non cardioselettivo (α₁ e β-bloccante)⁷. L'attività betabloccante è quella prevalente (circa 3 volte superiore)⁷. Il blocco beta non è specifico, mentre il blocco alfa è specifico per il recettore α₁. Data l'importanza sul piano emodinamico della prevalenza alfaadrenergica nella fase iniziale del trattamento con β-bloccanti, è comprensibile come gli effetti del labetalolo (tab. 4.12) si discostino sensibilmente da quelli dei bloccanti dei soli recettori β: a differenza di questi, infatti, il labetalolo esercita azione ipotensiva (con netta riduzione delle resistenze periferiche) anche dopo somministrazione acuta.

Tabella 4.12. Labetalolo

Avvertenze	Formulazione	Controindicazioni	Effetti collaterali	Avvertenze	Precauzioni	Farmacocinetica
Emergenze ipertensive	e.v.: Trandate fiale da 100 mg/20 ml; compresse: Trandate 100 mg, 200 mg.	Insufficienza cardiaca congestizia e shock cardiogeno. Blocchi AV di I° e III° e bradicardia marcata.	Gastro-intestinali (nausea, vomito, alterazioni del gusto)	Monitorare ECG, PA, anche nelle ore successive alla sua interruzione.	Cautela in presenza di altri trattamenti ipertensivi, alterata funzione epatica, diabete.	Metabolismo epatico. e.v.: comparsa effetto: 2-5'; Durata: 2-4h.
Dissecazione aortica		Asma bronchiale	Cardiaci (bradicardia, insufficienza cardiaca, blocchi A-V, aritmie ventricolari).	In caso di sovradosaggio somministrare 5-10 mg e.v. di glucagone (Glucagen) seguiti da una infusione di 5 mg/h	Poiché l'azione è potenziata dall'ortostatismo, mantenere sempre il paziente supino durante l'infusione e nelle tre ore successive dalla sua interruzione.	

Dose iniziale e.v.: 20 mg (4 ml di una fiale) in 2', dosi successive di 20-80 mg (4-16 ml di una fiale) in 2', ripetibile ogni 10'. Non superare il dosaggio massimo di 300 mg.

Mantenimento per e.v.: 1-2 mg/h. (5 fl in 250 ml di SF; 2 mg/ml), in pompa peristaltica.

mg/min	ml/h
1	30
1.2	36
1.4	42
1.6	48
1.8	54
2.0	60

4.3. Sodio Nitroprussiato

È un nitrato inorganico con azione simile alla nitroglicerina, con la differenza che non deve essere metabolizzato per svolgere la sua azione vasoattiva. Le sostanze derivate dalla sua scomposizione vengono eliminate rapidamente, di conseguenza la sua emivita è di pochi minuti (tab. 4.13). Produce vasodilatazione sistemica arteriosa e venosa ed è un potente vasodilatatore del circolo polmonare⁷.

Tabella 4.13. Sodio Nitroprussiato

Avvertenze	Formulazione	Controindicazioni	Effetti collaterali	Avvertenze	Precauzioni	Farmacocinetica
Emergenze ipertensive	e.v.: fiale da 100 mg/5 ml;	Coartazione aortica o shunt artero-venosi.	Gastro-intestinali (nausea, vomito, crampi addominali)	Monitorare PA, equilibrio acido-base.	Cautela in presenza di insufficienza epatica, renale, cerebro-vascolare.	Eliminazione epatica. e.v.: comparsa effetto: immediato; effetto massimo: 5'; Durata: 10'.
Dissecazione aortica		Insufficienza cerebro-vascolare.	Cardiaci (ipertensione, bradicardia, tachicardia).		Proteggere la soluzione dalla luce e dal calore.	
Ipotensione controllata durante interventi chirurgici.		Ipotensione.	Il sovradosaggio può manifestarsi con ipotensione, emoglobinemia, tossicità da cianuro (astenia, anoressia, nausea, disorientamento, psicosi, acidosi).		Avvolgere con materiale opaco la soluzione ed il deflussore.	
DIV post-infartuale.						
Insufficienza mitralica acuta.						

Posologia: il dosaggio è: 0.3-3 μ /kg/min. Regolare l'infusione con incrementi di 0.15 μ /kg/min ogni 5-10 min. Dose massima: 10 μ /kg/min (se dopo 10 min a questa dose la pressione arteriosa non è controllata, sospendere l'infusione perché a questa dose la tossicità letale da cianuro si manifesta in meno di 1 ora). Mantenere una dose inferiore a 3 μ /kg/min in presenza di normale funzione renale e < 1 μ /kg/min in caso di insufficienza renale.

Diluire 1 fl in 250 ml di soluzione glucosata al 5% (400 μ /ml).

Proteggere la soluzione dalla luce e dal calore. Avvolgere con materiale opaco la soluzione ed il deflussore.

Nitroprussiato di Sodio Pompa peristaltica: 1 fl in 250 ml di sol. glucosata al 5%						
Peso kg γ/kg/min	40 ml/h	50 ml/h	60 ml/h	70 ml/h	80 ml/h	90 ml/h
0.3	1.8	2	2.7	3	3.6	4
0.5	3	4	4.5	5	6	7
0.8	5	6	7	8.4	9.6	10.8
1	6	7	9	10	12	13
2	12	15	18	21	24	27
3	18	22	27	31	36	40
4	24	30	36	42	48	54
5	30	37	45	52	60	67
6	36	45	54	63	72	81
7	42	52	63	73	84	94
8	48	60	72	84	96	108
9	54	67	81	94	108	121
10	60	75	90	105	120	135

4.4. Furosemide (Lasix)

È un diuretico dell'ansa tra i più utilizzati. Blocca i cotrasportatori Na/K/Cl del tratto ascendente dell'ansa di Henle ed a dosaggi più alti a livello dei tubuli contorti prossimale e distale inibendo il riassorbimento di sodio e cloro. È il primo farmaco impiegato nell'edema polmonare acuto e nell'insufficienza ventricolare sinistra in corso di infarto miocardico acuto. Il miglioramento della dispnea che precede l'effetto diuretico è dovuto alla vasodilatazione venosa (prostaglandine-mediate) ed alla riduzione del pre-carico. È il farmaco di scelta nell'insufficienza cardiaca grave per tre ragioni: determina una perdita di sodio più immediata rispetto agli altri diuretici, è efficace (a dosi elevate) nello stimolare la diuresi anche in presenza di filtrazione glomerulare bassa, determina riduzione del pre-carico (vasodilatazione). L'anuria (sebbene rientri nell'elenco delle controindicazioni), può essere trattata, così come l'oliguria, con furosemide; occorre, tuttavia, escludere preventivamente che non vi sia disidratazione (tab. 4.14)⁷.

Nell'edema polmonare acuto la dose di attacco è 0.5-1 mg/kg in 1', in caso di mancata risposta dopo 15' somministrare 2 mg/kg in 1-5'.

Utilizzando fiale da 20 mg, il numero di fiale da somministrare in base al peso è elencato in tabella:

mg/kg	50 kg	70 kg	90 kg
	fiale (20 ml)	fiale (20 ml)	fiale (20 ml)
0.5	1	1 + 3/4	2 + 1/4
1	2 + 1/2	3 + 1/2	4 + 1/2
2	5	7	9

Tabella 4.14. Furosemide

Indicazioni	Formulazione	Controindicazioni	Effetti collaterali	Avvertenze	Farmacocinetica
Edema polmonare acuto	e.v.: Furosemide, Lasix fiale da 20 mg/2 ml	Ipotensione marcata	Ipokaliemia (cautela nell'IMA)	Monitorare PA, FC, equilibrio idroelettrolitico	Escrezione renale.
Insufficienza cardiaca grave	Lasix fiale da 250 mg/25 ml;	Ipovolemia	Ototoxicità (per alterazione dell'equilibrio idroelettrolitico del sistema endolinfatico)	Monitorare la funzionalità renale	e.v.: comparsa effetto v asodilatazione: 5', diuretico: 20', Durata: 4-6 h.
Emergenze ipertensive	compresse: Lasix 25 mg			Correggere eventuale iposodiemia	
Iperpotassiemia			Iperuricemia		
Stati edematosi			Ipomagnesemia		
Ipercalcemia			Alterazioni del profilo lipidico		
IRA oligurica			Fotosensibilità		
			Alcalosi metabolica ipocloremica		

In presenza di oliguria, quando la velocità di filtrazione glomerulare scende al di sotto di 20 ml/min, possono essere necessari da 250 a 2000 mg di furosemide per controbilanciare la riduzione dell'escrezione renale del farmaco. Le stesse dosi elevate sono necessarie nell'insufficienza cardiaca grave refrattaria.

Infusione: 0.25-0.75 mg/kg/h.

Pompa peristaltica: 1 fl (250 mg) + 225 ml di SF (1 mg/ml).

Pompa siringa: 1 fl (250 mg) + 25 ml di SF (5 mg/ml).

4.5. Cortisonici

Sono farmaci molto usati per la loro proprietà antiinfiammatoria, ostacolano infatti la dilatazione capillare, l'edema locale, la migrazione leucocitaria e la deposizione di collagene da parte dei fibroblasti a seguito di stimoli meccanici, immunologici, infettivi e chimici. Inibiscono la sintesi delle prostaglandine tramite il blocco della fosfolipasi, inibendo la liberazione dell'acido arachidonico dai fosfolipidi. Vengono rapidamente assorbiti a livello gastrointestinale e dopo 1-2 h dalla somministrazione raggiungono il picco della concentrazione ematica. Vengono metabolizzati per l'80% dal fegato. La via

Tabella 4.15. Cortisonici

Indicazioni	Controindicazioni	Effetti collaterali	Avvertenze
Crisi asmatiche.	Absolute: Ulcera peptica. Ipertensione arteriosa grave. Osteoporosi marcata. Pisicosi.	La frequenza è in rapporto alla natura del cortisonico usato, ai dosaggi ed alla durata della terapia. Iperinsulinemia, aumento di peso.	Utilizzare con attenzione in pazienti con infarto miocardico acuto per l'effetto di inibizione della cicatrizzazione della zona di necrosi.
Gravi reazioni allergiche come shock anafilattico in seguito ad iniezioni di sieri, iniezioni da trasfusioni, ipersensibilità a medicamenti e m.d.c.	Diabete mellito grave. Glaucoma, cataratta, cheratite erpetica. Infezioni fungine sistemiche.	Ritenzione di Na ⁺ , perdita di K ⁺ con le urine e edemi. Gastrointestinali (ulcera peptica più in rapporto con il dosaggio che con la durata del trattamento, pancreatiti acute ed atrofia pancreatica).	
Gravi stati edematosi (edema di Quincke, edema della glottide, edema polmonare).	Relative: Ipertensione lieve. Diabete lieve.	SNC (irritabilità, euforia ed insonnia).	
Tossicosi acute dell'età infantile ed avvelenamenti accidentali.	Infezioni, TBC. Cardiopatie.	Iperensione, miopia e disturbi dell'apparato visivo, osteoporosi (per terapia > 6 settimane), diminuita resistenza alle infezioni.	
Epatite, coma epatico.	Insufficienza renale (eccetto nefrosi).		
Crisi tireotossiche ed addisoniane.	Distiroidismo (trattamenti prolungati possono determinare depressione della funzionalità tiroidea).		
Apoplessia.			

orale è di scelta nella terapia cronica, quella parenterale nelle urgenze e la terapia a "boli" quando non è possibile per os (tab. 4.15).

Per il protocollo d'uso dei corticosteroidi nella pericardite: vedi prima sezione: compianze dell'IMA.

4.6. Farmaci antiaritmici

4.6.1. Amiodarone (Amiodar, Cordarone fl 150 mg in 3 ml e cp 200 mg)

È un particolare antiaritmico "ad ampio spettro" con attività prevalente di classe III. Prolunga il periodo refrattario effettivo e come gli altri farmaci della classe deve allungare la durata dell'intervallo QT per risultare efficace. In presenza di ipokaliemia od altri fattori, tale allungamento favorisce la comparsa di aritmie tipo torsione di punta

Tabella 4.15. Cortisonici

Nome farmacologico	Potere anti-inflammatorio	Potere minerale-vita	Potere corticoide	Formulazione	Dosi
Idrocortisone (Fiebcortid fl 100-500-1000 mg, Solu-Cortef fl 100, 250 o 500 mg)	1	< 12 h	1	Fiebcortid: fl 100 mg + 1 fl solv; Solu-Cortef: fl 100 mg + 1 fl 10 ml. im: da 25-50 mg o 100 mg da 2 a 4 volte/die. 500 mg/2 ml; 250 mg/2 ml; 500 mg/4 ml.	Nell'asma stagionale grave: 200-300 mg il 1° giorno, 100-200 mg il 2° giorno, 100 mg il 3° giorno. Dare la posologia a seconda dei casi e della risposta individuale.
Cortisone (Cortone Acetato 25 mg)	0,8	< 12 h	0,8	Cp 25 mg	Urbason ev: da 20 a 40 mg, nei casi + gravi la dose può essere ripetuta. 250-500 mg ev in tutte le situazioni di emergenza. 1000 mg nello shock cardiogeno Urbason Solubile forte: fl ev 20 mg; 40 mg. Solu-Medrol: fl im ev: 125 mg; 500 mg il/ov; 1 g il/ov; 2 g il/ov; 40 mg/ml.
Desametasone (Decadron cp 0,5-0,75 mg, Decadron fosfato fl 4-8 mg)	25	> 48 h	0	Decadron: cp 0,5 mg; cp 0,75 mg. Decadron fosfato: fl im ed ev 4 mg/1 ml;	Urbason retard MITE: cp 4 mg. Urbason: cp 4 mg.
Metilprednisolone (Urbason cp 4 mg, Urbason retard MITE cp 4 mg, Urbason Solubile FORTE fl ev, 20-40 mg, Urbason Solubile fl im, ed ev, 20-40 mg, Urbason Solubile FORTE fl ev, 250 mg, Urbason Solubile im, ed ev, 125 mg; 500 mg il/ov; 1 g il/ov; 2 g il/ov; 40 mg/ml)	4	12-36 h	0	Urbason: cp 4 mg. Urbason Solubile forte: fl ev 20 mg; 40 mg.	Urbason ev: da 20 a 40 mg, nei casi + gravi la dose può essere ripetuta. 250-500 mg ev in tutte le situazioni di emergenza. 1000 mg nello shock cardiogeno Solu-Medrol quando è richiesto un trattamento ad alte dosi ev la dose è di 30 mg/kg per un intervallo di tempo di almeno 30';
Besametasone (Bentelan 0,5 cp; Bentelan Retard 1 gr cp; Bentelan 1,5 fl IM, EV; Bentelan 4 mg)	10	> 48 h	0	Bentelan cp eff: 0,5 mg. Bentelan R cp 1 mg. Bentelan im ev 1,5 mg/2 ml.	Asma bronchiale: Bentelan: 4-6 cp/die da ridurre progressivamente Bentelan R: 2-3 cp/die da ridurre progr. A 1-2 cp. Shock e gravi reazioni allergiche: fl da 1,5 o 4 mg per volta, può essere ripetuto per 3-4 volte/die.
Prednisone (Deltacortene 5 mg cp; Deltacortene forte)	4	12-36 h	0	Deltacortene: cp 5 mg. Deltacortene Forte: cp 25 mg.	Dose d'attacco: 20-30 mg/die; mantenimento: 5-10 mg/die.

(tab. 4.16). I gravi effetti collaterali indicano che va ricercato un delicato equilibrio tra effetto antiaritmico massimo del farmaco ed effetti collaterali. Nelle tachicardie sopraventricolari recidivanti, un basso dosaggio del farmaco può risultare estremamente efficace con un basso rischio di effetti secondari. Per il resto l'amiodarone andrebbe riservato, al dosaggio più basso possibile a pazienti selezionati con aritmie ventricolari refrattarie, specie dopo IMA. È l'unico antiaritmico che agisce mediante tutti i meccanismi elettrofisiologici cono-

sciuti: blocco della corrente di K^+ con conseguente allungamento della durata del potenziale d'azione e della refrattarietà cellulare (effetto classe III); effetto antiadrenergico non competitivo (effetto classe II) con riduzione della frequenza sinusale e dell'aritmogenicità del tono simpatico; blocco frequenza-dipendente dei canali rapidi del Na^+ (effetto classe I); blocco frequenza-dipendente dei canali lenti del Ca^{++} (effetto classe IV). Determina, inoltre, lieve vasodilatazione coronarica e sistemica. Il 70% dell'attività elettrofisiologica dell'amiodarone è dovuta al suo metabolita attivo, mono-N-desetil-amiodarone, questo potrebbe spiegare il diverso effetto del farmaco quando viene somministrato per os o e.v.²⁸.

Tabella 4.16. Amiodarone

Indicazioni	Formulazione	Controindicazioni	Effetti collaterali	Avvertenze	Precauzioni	Farmacocinetica
Tachiaritmie ventricolari specie nel post-IMA	e.v.: Cordarone, Amiodar fiale da 150 mg/3 ml, cp da 200 mg	Ipotensione marcata. Malattie del nodo del seno e blocchi AV di II° e III° in assenza di pacemaker.	Tiroidei (per terapia cronica): ipo-iper-tiroidismo (inibisce la conversione periferica di T4 a T3) Cardiaci (in acuto) (ipotesione, bradicardia, blocchi della conduzione). Pulmonari (dose-dip): polmonite causata potenziale di fibrosi polmonare (1-5%) parzialmente responsiva a terapia steroidea. Oculari (50-100%) microdepositi corneali reversibili). Raramente neurite ottica. Dermatologici foto-sensibilizzazione, pigmentazione blu-ardesia (reversibili).	Usare preferenzialmente una vena centrale (flebiti) Diluire sempre in glucosata al 5% Monitorare PA, FC, ECG. Somministrare lentamente (rischio di ipotensione)	Cautela in presenza di insufficienza epatica, ipotensione, patologie tiroidee.	Metabolismo epatico. e.v.: comparsa effetto: 10'; Durata: 3-6 h.
Controllo della risposta ventricolare nella FA cronica		Tireopatie. WPM. Fibrosi polmonare. Cirrosi epatica.				
Trova la sua indicazione elettiva in pazienti affetti da cardiopatia ischemica, cardiomiopatie, valvulopatie.						

Fibrillazione atriale

Conversione a ritmo sinusale della fibrillazione atriale di recente insorgenza (< 72 ore)
Dose di carico: 5 mg/kg in 20-120'.

Preparazione: diluire la dose bolo calcolata in base al peso corporeo (es. 2 fl per un individuo di 60 kg) in 100 ml di sol glucosata al 5%²⁵ e somministrarla in un intervallo variabile tra 20-120' (es. velocità medio di infusione: 70 gocce/min). Utilizzare gocciolatore o pompa peristaltica.

Cordarone	Bolo		Per fibrillazione atriale	
	Peso kg	mg	Velocità di infusione: gocciolatore	Velocità di infusione: pompa peristaltica
50	250	1 + 2/3	100 gocce/min in 20', 16 gocce/min in 120'	300 ml/h in 20', 48 ml/h in 120'
60	300	2	100 gocce/min in 20', 16 gocce/min in 120'	300 ml/h in 20', 48 ml/h in 120'
70	350	2 + 1/3	100 gocce/min in 20', 16 gocce/min in 120'	300 ml/h in 20', 48 ml/h in 120'
80	400	2 + 2/3	100 gocce/min in 20', 16 gocce/min in 120'	300 ml/h in 20', 48 ml/h in 120'
90	450	3	100 gocce/min in 20', 16 gocce/min in 120'	300 ml/h in 20', 48 ml/h in 120'

Mantenimento: 15 mg/kg in 24 h. Diluire la dose di mantenimento calcolata in base al peso corporeo (es. 6 fiale in 500 ml di sol. glucosata al 5%)²⁵ e somministrarlo in 24 ore con pompa peristaltica (21 ml/h).

Cordarone	Infusione/Mantenimento		Per fibrillazione atriale	
	PESO (kg)	N° fiale in 500 ml di glucosata al 5%	ml/h (pompa peristaltica)	
50	5	21		
70	7	21		
80	8	21		
90	9	21		
100	10	21		

La terapia per via orale deve essere iniziata il più precocemente possibile dopo aver ottenuto una soddisfacente risposta clinica. Il dosaggio consigliato è di 600 mg/die per 7 giorni, ridurre gradualmente la dose fino a 100-400 mg/die. Si può utilizzare, successivamente, anche una terapia discontinua (2-3 settimane al mese o cinque giorni a settimana).

Conversione e mantenimento in ritmo sinusale della fibrillazione atriale persistente

Posologia consigliata (previo adeguato trattamento anticoagulante per 4 settimane ed eventuale controllo con ecocardiogramma transesofageo): dose di carico prolungato: x os: 600 mg/die per 4 settimane.

Dose di mantenimento: x os: 200-300 mg/die²⁵.

Tachiaritmie ventricolari

Trattamento della tachicardia ventricolare sostenuta e prevenzione delle recidive di fibrillazione ventricolare

Posologia: 750 mg/24h (5 fiale). Preferibilmente in via venosa centrale.

infusione rapida iniziale: 150 mg/in 10';

infusione di carico: 1 mg/min per 6 ore;

infusione di mantenimento: 0,5 mg/min per 18 ore;

infusione aggiuntiva in caso di recidiva aritmica: 150 mg in 10' (per 6-8 volte al massimo in 24 h)²⁵.

Preparazione: 5 fl (15 ml = 1050 mg) in 85 ml di soluzione glucosata al 5% (7,5 mg/ml), in vena centrale.

Modalità di somministrazione (via venosa centrale):

120 ml/h per 10'

8 ml/h nelle prime 6 ore

4 ml/h nelle successive 18 h.

Arresto cardiaco dovuto ad FV o TV refrattarie a DC-shock

Posologia: 300 mg in 20 ml di soluzione glucosata al 5% per via endovenosa rapida²⁵.

Scompenso cardiaco cronico

Se è presente tachicardia ventricolare non sostenuta all'Holter ECG.

Posologia: dose di carico: 600 mg x os/die per 14 giorni. Successivamente la dose può essere gradualmente ridotta fino a stabilire una dose di mantenimento abitualmente compresa tra 100 e 400 mg/die x os²⁵.

Impiego nell'IM recente

In presenza di FE \leq 30% e/o aritmia ventricolare frequente o tachicardia ventricolare non sostenuta all'Holter ECG.

Posologia: (studio EMIAT):

dose di carico: 800 mg/die x os per 14 giorni.

Dose di mantenimento iniziale: 400 mg/die x os per 14 settimane.

Dose di mantenimento a lungo termine: 200 mg/die x os²⁵.

Tossicità dell'Amiodarone

L'amiodarone provoca una rimarchevole serie di effetti collaterali cardiaci ed extra-cardiaci. Si riscontra un rapporto logaritmico lineare tra tossicità e dose cumulativa, che ne limita l'utilità nelle terapie di lunga durata. L'amiodarone si deposita in microcristalli nei tessuti e può ritrovarsi in quasi tutti gli organi. I depositi più facilmente identificabili sono quelli situati nella cornea, che sono visibili come granuli bruno-giallastri, entro poche settimane dall'inizio della terapia. Raramente è presente una compromissione del visus se si eccettua un alone occasionale alla periferia del campo visivo, più accentuato nelle ore notturne. Quando si ha riduzione dell'acuità visiva si richiede l'interruzione della terapia o riduzione del dosaggio del farmaco. La terapia con amiodarone necessita di controlli oculistici frequenti. Depositati cutanei di microcristalli possono portare a fotodermatiti; in questi casi si consiglia di evitare l'esposizione ai raggi solari. In meno del 5% dei pazienti, inoltre, può prodursi una colorazione grigio-blu della pelle. Altro effetto collaterale molto comune (in oltre il 5% dei pazienti) è un'alterazione della funzione tiroidea (sia ipo che ipertiroidismo). Un controllo della funzione tiroidea dovrebbe essere fatto prima e periodicamente durante la terapia. L'amiodarone può interessare il tratto gastrointestinale (stipsi nel 20% dei pazienti), il fegato (necrosi cellulare) o il polmone (infiammazione e fibrosi nel 15% dei pazienti). Particolarmente gravi gli effetti della fibrosi polmonare (sono anche stati riportati decessi per fibrosi polmonare), per cui è importante effettuare controlli periodici dei parametri di funzionalità respiratoria. Gli effetti collaterali neurologici sono molto comuni (parestesie, tremori, atassia). L'amiodarone provoca vasodilatazione periferica probabilmente dovuta al blocco dei recettori α -adrenergici che all'inibizione dei canali del calcio.

Altro grave effetto collaterale è rappresentato dalla necrosi cellulare epatica (sono descritti casi di epatopatia acuta con exitus); il controllo degli enzimi epatici (transaminasi) dovrebbe essere effettuato periodicamente durante terapia con amiodarone.

4.6.2. Propafenone (Rytmonorm 70 mg/20 ml)

Appartiene alla classe IC di Vaughan-Williams. Blocca i canali rapidi del sodio con una riduzione della velocità d'ascesa del potenziale d'azione ed una depressione della depolarizzazione spontanea. L'effetto antiaritmico prevalente è comunque costituito dalla depressione della velocità di conduzione a livello di tutte le strutture cardiache⁷, pertanto provoca slargamento del QRS. Inoltre riduce la durata del potenziale d'azione nelle fibre di Purkinje senza agire sul miocardio circostante. Il farmaco è un potente stabi-

lizzatore di membrana, allunga il PR ed il QRS, senza influenzare il QT. Ha anche modesta azione β -bloccante e calcio-antagonista (tab. 4.17). Il metabolismo del propafenone è soggetto a notevoli varianti genetiche che possono spiegare i differenti livelli plasmatici e terapeutici dopo somministrazione orale.

Tabella 4.17. Propafenone

Indicazioni	Formulazione	Controindicazioni	Effetti collaterali	Avvertenze	Farmacocinetica
Tachicardie sopraventricolari	e.v.: Rytmonorm fiale da 70 mg/20 ml;	Insufficienza cardiaca congestizia, shock cardiogeno e ridotta FE.	Gastrointestinali (nausea, vomito).	Correggere alterazioni elettrolitiche	Metabolismo epatico.
Fibrillazione atriale	Per os: cp 150-300 mg 325-425 mg	Malattie del nodo del seno e blocchi atrioventricolare di II° e III°, in assenza di pace-maker.	Cardiaci (ipertensione, bradicardia, aritmie, blocchi della conduzione).	Monitorare PA, FC, ECG.	e.v.: comparsa effetto: 60"; effetto max: 10'; Durata: 20-30'.
Aritmie associate a sindrome di WPW		Blocco di branca sinistro e blocchi bifascicolari.		Ridurre il dosaggio in caso di comparsa di allungamento del QRS > 18% rispetto ai valori basali.	
Preparazione al trattamento del flutter atriale mediante stimolazione in over-drive.		Ipotensione marcata (< 100 mmHg) e bradicardia (FC < 50 bpm).		In caso di sindromi ipotensive- ipocinetiche da sovradosaggio somministrare dopamina o isoprotenerolo	
Aritmie ventricolari potenzialmente letali.		BPCO, epatopatia grave, miastenia grave.		Cautela in caso di insufficienza epatica	
				Cautela nel flutter atriale per il rischio di conduzione 1:1 (rallentamento del circuito).	

Posologia

Dose iniziale Rytmonorm: 2 mg/kg in 5-10' e.v.

PESO (kg)	Fiale
50	1+1/2
70	2
90	2+1/2

Mantenimento: 0.007 mg/kg/min (*non superare le due ore d'infusione!*)

Pompa singola: 2 fl + 10 ml di glucosata al 5% (50 ml in totale, 2.8 mg/ml); velocità di infusione:

Peso (kg)	50	60	70	80	90
ml/h	7.5	9	10.5	12	13.5

Pompa peristaltica: 2 fl + 210 ml di glucosata al 5% (250 ml in totale, 0.56 mg/ml); velocità di infusione:

Peso (kg)	50	60	70	80	90
ml/h	45	52	60	67	

Gocciolatore: 2 fl + 210 ml di glucosata al 5% (250 ml in totale, 0.028 mg/goccia); velocità di infusione:

Peso (kg)	50	60	70	80	90
gt/min	12	15	17	20	23

Mantenimento per os: 150-300 mg \times 3/die fino ad un massimo di 1200 mg/die (notevoli differenze individuali per diverso metabolismo).

4.6.3. Sotalolo (Rytmobeta 40 mg/4 ml)

Unico β -bloccante con effetto antiaritmico addizionale di classe III. Prolunga la durata del potenziale d'azione del tessuto atriale e ventricolare ed incrementa il periodo refrattario effettivo del miocardio atriale, ventricolare, del nodo A-V e dei fasci accessori, allungando così il QT (tab. 4.18). Inoltre ha gli effetti benefici dei farmaci di classe II (inibizione del nodo senoatriale ed A-V).

Posologia

Dose: 1.5 mg/kg in 10' (diluire la dose calcolata di sotalolo con soluzione fisiologica, portando a 30 ml la soluzione da infondere in 10 min).

Tabella 4.18. Sotalolo

Indicazioni	Formulazione	Controindicazioni	Effetti collaterali	Avvertenze	Precauzioni	Farmacocinetica
Tachicardie ventricolari	e.v.: fiale da 40 mg/4 ml;	Bradycardia sinusale (< 50 bpm)	Cardiaci (in acuto) (ipotensione, bradicardia, torsioni di punta).	Correggere alterazioni elettrolitiche	Cautela in presenza di insufficienza renale, diabete, disturbi della conduzione.	Escrezione renale.
Flutter e fibrillazione atriale	os: compresse 80 mg	Blocchi AV di II° e III° in assenza di pacemaker.	Polmonari dispnea.	Monitorare PA, FC, ECG (il QTc non deve superare i 500 msec).		e.v.: comparsa effetto: 2-5'; effetto max: 30'; Durata: 6 h.
Aritmie associate a sindrome di WPW		Asma bronchiale.		Per ipotensione somministrare adrenalina od atropina, per broncospasmo ammino fillina, per torsione di punta solfato di magnesio e isoprotenerolo.		

Bolo in 10'					
Peso (kg)	50	60	70	80	90
Dose	75 mg	90 mg	105 mg	120 mg	135 mg
Quantità	7.5 ml	9 ml	10.5 ml	12 ml	13.5 ml
N. fiale	1 + 3/4	2 + 1/4	2 + 3/4	3	3 + 1/4

4.6.4. Magnesio Solfato (Magnesio Solfato al 10% 1 g/10 ml; al 20% 2 gr/10 ml; 25% 2.5 g/10 ml)

Sale coinvolto nei processi metabolici di flusso ionico cellulare transmembrana. Ha effetti anticonvulsivanti grazie all'azione di depressione del SNC e ad un blocco della trasmissione neuromuscolare periferica. Riduce le resistenze vascolari periferiche e la pressione arteriosa. Può deprimere la conduzione del nodo del seno, del nodo A-V e la contrattilità miocardica (tab. 4.19).

Posologia

Arresto cardiaco od altre situazioni di emergenza:

bolo: 2 g (1 fl al 20%) diluiti con 10 cc di glucosata al 5% in un minuto.

Infusione: 5 g in 6 ore (2 fl al 25% + 230 cc glucosata al 5% a 41 ml/h).

Tabella 4.19. Magnesio solfato

Indicazioni	Formulazione	Controindicazioni	Effetti collaterali	Avvertenze	Precauzioni	Farmacocinetica
Aritmie ventricolari durante IMA	e.v.: fiale da 1 g/10 ml; fiale da 2 g/10 ml; fiale da 2.5 g/ml.	Frequenza respiratoria inferiore a 16 atti/min	Cardiaci (ipotensione, bradicardia, blocchi AV).	Monitorare PA, FC, ECG, equilibrio idroelettrolitico.	Cautela in presenza di insufficienza renale e di bradiaritmie	e.v.: comparsa effetto: immediato; effetto max: 30'; Durata: 30'; Escrezione renale.
Arresto cardiaco per ipo-magnesemia o torsione di punta		Diuresi delle ultime 4 h < 100 ml.	Polmonari depressione respiratoria.	Non associare a soluzioni alcaline.	(il sale deprime la conduzione del nodo del seno e nodo AV).	
Torsione di punta			SNC ipo-areflessia, paralisi flaccida, tetania.	Non somministrare concentrazioni sup. al 20%.	Cautela nei pazienti ipotesi.	
Tachicardia atriale parossistica refrattaria				In caso di sovradosaggio (ipotensione, paralisi respiratoria, blocco cardiaco)		
Prevenzione e trattamento delle crisi convulsive nella pre-eclampsia e nell'eclampsia				somministrare calcio cloruro al 10% (10 ml).		
Controllo convulsioni nell'ipo-tiroidismo, glomerulonefrite, epilessia.						

Torsioni di punta od altre situazioni di urgenza:

bolo: 1-2 g in 5'-60'(1 fl al 10% od al 20% diluita con 10 cc di glucosata al 5% in 5'-10', oppure 1 fl al 10% od al 20% in 100 cc di glucosata 5% a 200-100 ml/h).

Infusione: 0.5-1 g/h per 24 h (5 fl 20% in 250 ml di glucosata 5% a 12-25 ml/h).

Infarto miocardico acuto:

2 g/h per 3 ore (11 fl 20% in 1000 ml di glucosata 5% a 90 ml/h).

0.5 g/h per 21 ore (stessa diluizione a 22 ml/h).

0.2 g/h per 24 ore (stessa diluizione a 11 ml/h).

Il solfato di magnesio si può utilizzare anche non diluito in caso di aritmie minacciose, in particolare nel post-IMA (es. 5 fl al 10% in pompa siringa a 3 ml/h per 12 ore).

4.6.5. *Lidocaina* (Lidocaina cloridrato flaconi da 50 ml al 2%, fiale da 10 ml al 2%, fiale da 10 ml all'1%; Xylocaina flaconi da 50 ml al 2%, fiale da 5 ml al 2%, fiale da 10 ml al 2%)

È un farmaco antiaritmico, con proprietà di anestetico locale, (classe IB di Vaughan-Williams). Stabilizza le membrane cellulari interagendo con i canali rapidi del sodio e riduce la durata del potenziale d'azione nel tessuto sano. Il primo meccanismo è responsabile degli effetti maggiori, mentre il secondo può predisporre paradossalmente ad aritmie. Non presenta come effetto collaterale il prolungamento dell'intervallo QT. Agisce principalmente sul tessuto ischemico, dove promuove il blocco della conduzione, interrompendo così, i circuiti di rientro (tab. 4.20). La lidocaina è divenuto il *farmaco standard* per l'abolizione delle aritmie che si presentano in corso di IMA ed in cardiocirurgia. Aumenta la soglia di fibrillazione ventricolare. Risulta più efficace in presenza di elevati livelli di potassio extracellulare, perciò, per ottenere il massimo dell'efficacia, si deve correggere un'eventuale ipokaliemia. Il farmaco viene rapidamente de-etilato dai microsomi epatici. L'attività microsomale epatica ed il flusso plasmatico epatico ne determinano l'efficacia⁷.

Tabella 4.20. Lidocaina

Indicazioni	Formulazione	Controindicazioni	Effetti collaterali	Avvertenze	Precauzioni	Farmacocinetica
Aritmie ventricolari (in particolare nell'IMA anche se in trattamento con β -bloccanti).	ex.: flaconi al 2% da 1000 mg/50 ml;	Blocchi senoatriali, atrio-ventricolare e intra-ventricolare, in assenza di pacemaker e nella Sindrome di Stokes-Adams.	Cardiaci (ipotensione, bradicardia, blocchi della conduzione AV, assistolia, aritmie). Pulmonari (dispnea, depressione respiratoria, arresto respiratorio). SNC vertigini, ansia, depressione respiratoria, tremori, convulsioni, astenia. Gastro-intestinali: nausea, vomito.	Monitorare FC, ECG. Correggere eventuale ipossia, ed anomalie metaboliche elettrolitiche e dell'equilibrio acido-base. Ridurre il dosaggio in caso di allungamento del PQ o del QRS o comparsa di nuove aritmie.	Cautela in presenza di insufficienza renale od epatica. Cautela in pz con WPW, bradicardia, grave depressione respiratoria.	Metabolismo epatico e renale. e.v.: comparsa effetto: 60"; effetto max: 2; Durata: 10-30'

Posologia

Bolo: 1.0-1.5 mg/kg in 1-2 minuti ripetibile dopo 5-10'. Non superare i 3 mg/kg. Diluire 10 ml di lidocaina al 2% con 10 ml di SF (10 mg/ml).

Dose bolo Lidocaina al 2% (xylocaina)					
Peso (kg)	50	60	70	80	90
Dose	50 mg	60 mg	70 mg	80 mg	90 mg
Quantità: preparare 10 ml di xylocaina 2%+10 ml di SF	5 ml	6 ml	7 ml	8 ml	9 ml

Infusione: 2-4 mg/min per 24-30 h.

Diluzione: 1000 mg (1 flacone da 50 ml di lidocaina al 2%) + 50 ml di fisiologica (10 mg/ml) in pompa peristaltica.

mg/min	ml/h
4	24
3	18
2	12

4.6.6. Flecainide (Almarytm fl da 150 mg/15 ml)

È un farmaco antiaritmico, (classe IC di Vaughan-Williams). Come il propafenone, non modifica significativamente la durata del potenziale d'azione, mentre riduce la velocità di depolarizzazione sia a livello delle fibre del Purkinje, che a livello del miocardio atriale e ventricolare. Deprime la conducibilità a tutti i livelli, presenta un marcatto effetto depressivo a livello delle vie anomale⁷. Tale effetto è ovviamente riferibile a blocco del canale del sodio (analogamente a tutti gli altri anestetici locali) e risulta essere molto persistente oltre che frequenza e voltaggio dipendente. In termini generali è applicabile alla flecainide la teoria del "recettore modulato", secondo la quale questo antiaritmico sarebbe caratterizzato da un'elevata affinità per i propri siti di legame specifico, con notevole stabilità del legame stesso e persistenza del blocco per tutta la fase diastolica. In campo sperimentale, la sua attività antiaritmica si è dimostrata considerevolmente più efficace dei vari farmaci di raffronto (lidocaina, chinidina) e sul piano clinico va sicuramente considerata come un antiaritmico ad alta efficacia, spesso pienamente attivo anche in aritmie ipercinetiche refrattarie ad altri trattamenti. Le indicazioni cliniche comprendono la maggior parte delle aritmie ventricolari e sopraventricolari, ad eccezione del flutter atriale. L'effetto collaterale più importante è un effetto inotropo negativo (con possibile scompenso) e la possibile insorgenza di effetto pro-aritmico paradossale, caratterizzato dalla comparsa di svariate aritmie ipercinetiche. Tali effetti ne

limitano l'utilizzo in casi di pazienti con pregresso infarto miocardico e tachicardia ventricolare sostenuta (tab. 4.21).

Tabella 4.21. Flecainide

Indicazioni	Formulazione	Controindicazioni	Effetti collaterali	Avvertenze	Precauzioni	Farmacocinetica
Terapia e prevenzione delle aritmie ipericinetiche atriali e ventricolari.	e.v.: Almarytm fl da 150 mg/15 ml; compresse: Almarytm 100 mg.	Blocchi atrioventricolari di II° e III°. Blocchi bifascicolari. Insufficienza cardiaca.	Cardiaci (insufficienza cardiaca, ipotensione, effetto proaritmico (torsione di punta, TV, RV). SNC vertigini, torpore, astenia, diplopia.	Monitorare FC, PA, ECG (allargamento dose-dip del QRS). Monitorare elettroliti sierici.	Cautela in presenza di pace-maker definitivo (possibile aumento della soglia di stimolazione), negli anziani, in caso di ipopotassiemia	Metabolismo epatico. Escrezione renale ed epatica. e.v.: comparsa effetto: 1-5' Emivita: 7-22 h.
Terapia e prevenzione delle turbe del ritmo che insorgono in pazienti affetti da sindrome di WPW.						

Posologia:

Bolo: 1-2 mg/kg in 10 minuti. Diluire gli ml di flecainide necessari con destrosio al 5% portando a 30 ml la soluzione da infondere in 10'.

Dose bolo flecainide (Almarytm)			
Peso (kg)	50	60	70
1.5 ml/kg	75 mg	90 mg	105 mg
Quantità:	7.5 ml	9 ml	10.5 ml
			80
			120 mg
			12 ml

Infusione: 0.15-0.25 mg/kg/h al massimo per 24 h.

Diluizione in pompa peristaltica: 2 fl + 220 ml di destrosio (1,2 mg/ml).

Peso (kg)	50	60	70	80	90
mg/kg/h	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h
0.15	6	7	9	10	11
0.20	8	10	12	13	15
0.25	10	12	14	16	19

Diluizione in pompa siringa: 2 fl + 20 ml di destrosio (6 mg/ml).

Peso (kg)	50	60	70	80	90
mg/kg/h	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h
0.15	1.2	1.5	1.7	2	2.2
0.20	1.7	2	2.3	2.7	3
0.25	2.1	2.5	2.9	3.3	3.7

4.6.7. Principali indicazioni cliniche all'uso dei farmaci antiaritmici

- Tachicardia ventricolare in corso di IMA: **lidocaina**.
- Extrasistolia ventricolare frequente (coppie, triplette, brevi runs di tachicardia ventricolare) in corso di IMA: **lidocaina**.
- R su T in corso di IMA: **lidocaina**.

Se le aritmie si manifestano nelle prime 24 h dell'IMA la terapia con lidocaina può essere continuata per 48 h²³.

Se nonostante la terapia infusiva con lidocaina le aritmie persistono si può aggiungere infusione continua di **solfato di magnesio**.

- Fibrillazione atriale in corso di IMA: **amiodarone**.
- Fibrillazione atriale con disfunzione ventricolare sinistra: **amiodarone**.
- Fibrillazione atriale parossistica senza disfunzione ventricolare sinistra: **propafenone**.

4.6.8. Adenosina (Krenosin 6 mg/2 ml)

È un antiaritmico che determina il rallentamento della conduzione attraverso il nodo atrioventricolare, in quanto agisce come calcio-antagonista indiretto. Apre infatti i canali del potassio, con conseguente iperpolarizzazione della membrana cellulare ed allontanamento dal valore soglia. È utilizzata nella diagnosi differenziale delle tachicardie a QRS largo. È, inoltre, un potente vasodilatatore, utilizzato per valutare la riserva del flusso coronarico durante coronarografia. Le indicazioni come antiaritmico sono rappresentate dalle tachicardie parossistiche sopraventricolari a QRS stretto (tachicardia sopraventricolare da rientro nel nodo AV). Non ha effetto sul tessuto atriale (tachicardie, flutter o fibrillazione atriale). Le controindicazioni sono rappresentate dalla Sick sinus syndrome, BAV di II° e III° in assenza di pacemaker. Può essere usata in presenza di disfunzione ventricolare e presenta effetti collaterali minori e fugaci (flushing, dolore toracico, dispnea). La sua durata d'azione è < 30".

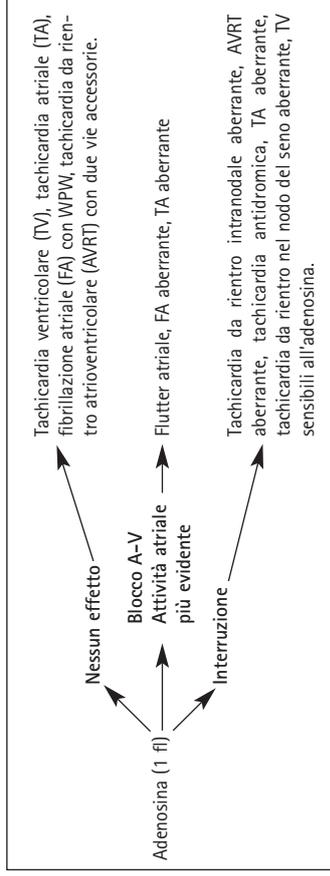
Posologia: per l'interruzione delle tachicardie parossistiche sopraventricolari a QRS stretto (tachicardia sopraventricolare da rientro nel nodo AV):

6 mg (1 fl) in 1-2" seguite da 20 ml di SF in bolo; se l'aritmia non si interrompe dopo 1-2 minuti: 12 mg (2 fl) in 1-2" seguiti da 20 ml di SF in bolo ripetibili dopo 1-2 minuti. *Non superare i 30 mg!*

Può essere somministrato in vena centrale.

Come antidoto somministrare aminofillina e.v.

Diagnosi differenziale delle tachicardie a QRS largo:



Posologia adenosina intracoronarica per misurare la riserva coronarica:

Coronarica destra: adenosina 18 µgrammi in bolo intracoronarico.

Coronarica sinistra: adenosina 25 µgrammi in bolo intracoronarico (secondo alcuni autori, almeno 40 µgrammi fino a 100 µgrammi intracoronarica).

4.6.9. Atropina (Atropina solfato 1 mg/1 ml)

È un farmaco anti-colinergico ed anti-muscarinico. Blocca reversibilmente le azioni dell'acetilcolina (è un antagonista competitivo). I tessuti più sensibili sono le ghiandole salivari, bronchiali e sudoripare. Gli atri sono diffusamente innervati dalle fibre dei nervi parasimpatici ed il nodo senoatriale è sensibile al blocco dei recettori muscarinici. Il muscolo costrittore della pupilla dipende dall'attivazione colinergica di tipo muscarinico, l'atropina provoca infatti midriasi. A livello del tratto gastrointestinale ha una potente azione inibente la secrezione delle ghiandole salivari, con meno efficacia è bloccata invece la secrezione gastrica. A livello dell'apparato respiratorio, l'atropina riduce la secrezione delle vie aeree ed ha un lieve effetto broncodilatatore. L'azione delle ghiandole sudoripare è soppressa ed è inibita la loro funzione termoregolatrice (tab. 4.22).

Tabella 4.22. Atropina

Indicazioni	Formulazione	Controindicazioni	Effetti collaterali	Avvertenze	Precauzioni	Farmacocinetica
Bradycardie.	e.v.: fiale da 1 mg/ml;	Sterosi pilorica.	Cardiaci (ipertensione, tachiaritmie).	Monitorare PA, ECG.	Cautela in pazienti geriatrici, con tireotossicosi, cardiopatia ischemica, ipertensione, ipertrofia prostatica.	Metabolismo epatico ed escrezione renale.
Blocchi atrio-ventricolari.		Ileo paralitico. Retocolite ulcerosa grave.		Può essere somministrata per via endotracheale		e.v.: comparsa effetto: 2'; effetto max: 2-4';
Ipotensioni di origine vagale.		Glaucoma ad angolo chiuso.				
Asistolia.						

Tabella 4.22. Segue

Indicazioni	Formulazione	Controindicazioni	Effetti collaterali	Avvertenze	Precauzioni	Farmacocinetica
Ritmi idioventricolari e a bassa frequenza.		Miastenia gravis.	Gastro-intestinali (seccchezza delle fauci, stipsi, disfagia, pirosi, nausea, vomito). SNC (agitazione psicomotoria, febbre, disartria, atassia). Genitourinari (ritenzione urinaria, impotenza, disuria). Tachipnea, midriasi, fotofobia, disturbi dell'accomodamento.	Non miscelare con noradrenalina e bicarbonato di sodio. In caso di sovradosaggio somministrare neostigmina (Prostigmina 5-2 mg cv).	Il farmaco può causare ipertermia, attenzione al suo uso in presenza di febbre.	Durata: 45'

Posologia: 1 mg (1 fl) in bolo ripetibile ogni 3-5'. Non superare il dosaggio massimo di 0.04 mg/kg.

4.6.10. Isoprenalina o Isoproterenolo (Isoprenalina Cloridrato 0.2 mg/1 ml)

È un farmaco ad azione simpatico mimetica diretta sui recettori β-adrenergici (beta 1 e beta 2). Ha azione inotropica e cronotropica positiva associata a vasodilatazione periferica in particolare a livello delle masse muscolari e del circolo polmonare con secondario incremento della portata cardiaca. Presenta maggiori effetti collaterali rispetto all'adrenalina. È utilizzato nelle bradicardie importanti e resistenti all'atropina (tab. 4.23).

Tabella 4.23. Isoproterenolo

Indicazioni	Formulazione	Controindicazioni	Effetti collaterali	Avvertenze	Precauzioni	Farmacocinetica
Bradycardie emodinamicamente significative resistenti all'atropina.	e.v.: fiale da 0.2 mg/1 ml;	Angina pectoris, tachiaritmie, tossicità digitalica.	Cardiaci (palpitazioni, angina, ipertensione, tachiaritmie).	Monitorare PA, ECG, FC.	Cautela in pazienti ipovolemici, nei quali, vasodilatando può dare ipotensione.	Metabolismo epatico e gastroenterico.

Tabella 4.23. Segue

Indicazioni	Formulazione	Controindicazioni	Effetti collaterali	Avvertenze	Precauzioni.	Farmacocinetica
Torsioni di punta. BAV I° e III° grado.			Gastro-intestinali: (nausea, vomito). SNC: (vertigini, cefalea, vampate, tremori, ansietà).	Correggere prima del trattamento eventuali ipovolemie, alterazioni metaboliche e acido-base.		e.v.: comparsa effetto: immediato; effetto max: 15'; Durata: < 1h.

Posologia: 1-20 µg/min tritato a seconda della frequenza cardiaca e della risposta del ritmo. Per la preparazione si possono utilizzare 5 fiale diluite in 100 ml di soluzione fisiologica (1 ml = 10 γ) in pompa peristaltica.

Isoprenalina 5 fl in 100 ml	
γ/min	ml/h
1	6
2	12
3	18
4	24
5	30
6	36
7	42
8	48
9	54
10	60
11	66
12	72
13	78
14	84
15	90
16	96
17	102
18	108
19	114
20	120

4.6.11. Orciprenalina (Alupent fiale da 0.5 mg/1ml)

È un farmaco ad azione simpatico mimetica, β-agonista. Migliora la conduzione atrio-ventricolare. È utilizzato nel trattamento acuto delle turbe della conduzione atrio-ventricolare e nella Sindrome di Morgagni Adams Stokes.

Posologia: nella terapia d'urgenza: 2 fiale per via intramuscolare o 1/2 -1 fiale in vena. Per infusione diluire 10 fiale da 0.5 mg in 250 ml di soluzione fisiologica e regolare il numero di gocce/minuto (da 20 a 40) sulla frequenza cardiaca.

4.7. Digitale e farmaci per il supporto inotropo acuto

Gli obiettivi terapeutici dell'insufficienza cardiaca acuta e cronica sono diversi. Nell'insufficienza cardiaca cronica la terapia mira ad alleviare i sintomi, a migliorare lo stato emodinamico, a prevenire il deterioramento clinico e ridurre la frequenza dei ricoveri ospedalieri e la mortalità. L'insufficienza cardiaca congestizia (CHF), tuttavia richiede una serie di quadri clinici: da lieve dispnea da sforzo (NYHA I) a sintomi invalidanti presenti anche a riposo (NYHA IV). Nell'insufficienza lieve-moderata la digossina non è più la terapia cardine⁷. Si preferiscono ACE inibitori e diuretici perché possono ridurre la velocità di progressione verso la CHF conclamata. Nei casi più gravi la triplice associazione con digossina, ACE inibitori e diuretici è divenuta lo standard. Sebbene la digossina abbia solo lievi proprietà inotrope positive, ha un insieme di caratteristiche che la rendono un farmaco unico. Oltre agli effetti inotropi positivi, rallenta la frequenza cardiaca, specie in corso di fibrillazione atriale migliorando il riempimento ventricolare e riduce l'attivazione simpatica dovuta all'insufficienza di circolo. Nell'insufficienza cardiaca acuta è necessaria una rapida riduzione della pressione nei capillari polmonari, della pressione di riempimento atriale destra ed un aumento della portata cardiaca se è ridotta. Questi obiettivi possono essere raggiunti con la somministrazione ev di farmaci inotropi come dopamina, dobutamina e altri.

4.7.1. Digossina (Lanoxin fiale 0.5 mg/2ml; Lanoxin cp 0,250 mg; Lanoxin MITE cp 0,125 mg; Lanoxin PG cp 0.0625)

L'inibizione della pompa Na⁺/K⁺ATPasi determina un aumento transitorio del sodio intracellulare, che a sua volta aumenta la concentrazione intracellulare di calcio con il meccanismo di scambio sodio-calcio. Il risultato finale è un aumento della contractilità miocardica. L'attivazione parasimpatica determina rallentamento della frequenza sinusale ed inibizione del nodo AV (alcuni sintomi dell'intossicazione digitalica come nausea, vomito e anoressia sono dovuti agli effetti parasimpatico-mimetici). L'inibizione del sistema simpatico può giocare un ruolo importante nella terapia dell'insufficienza cardiaca. Per contro, una parte degli effetti tossici della digossina è legata all'azione simpatico-mimetica che interagisce con l'aumentato calcio intracellulare causando aritmie (tab. 4.24). La somministrazione ev di digossina (digitalizzazione

Tabella 4.24. Digossina

Indicazioni	Formulazione	Controindicazioni	Effetti collaterali	Avvertenze	Precauzioni	Farmacocinetica
Insufficienza cardiaca congestizia associata o meno a fibrillazione atriale	e.v.: Lanoxin fiale da 0,5 mg/2 ml; Lanoxin cp Lanoxin MITE Lanoxin PG cp 0,125 mg; Lanoxin PG cp 0,0625 mg	Cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva Sindrome di WPW Blocchi seno-atriali ed atrio-ventricolari di grado elevato	Cardiaci (extrasistolia). Gastro-intestinali nausea, vomito, diarrea, scialorrea. SNC cefalea, torpore, astenia. SNP scotomi, visione indistinta.	Monitorare ECG, digossinemia, elettroliti plasmatici, funzione renale. Somministrare lentamente per il rischio di vasocostrizione (5). In caso di cardioverzione elettrica sospendere il farmaco 24 h ore prima.	Cautela in presenza di insufficienza renale, miocardite acuta, IMA. Evitare associazione con altri farmaci che riducono la frequenza cardiaca.	e.v.: comparsa effetto: 5-10'; effetto max: 2h;
Controllo della frequenza ventricolare nelle tachiaritmie atriali (flutter e fibrillazione).		La disfunzione diastolica (spesso associata a ipertrofia ventricolare sn) non risponde alla terapia digitalica. Malattia del nodo del seno. Non utilizzare nei casi in cui è prevedibile una risposta insoddisfacente, ad es. Quando la bassa portata è dovuta a pericardite o stenosi valvolare Scompenso ad alta portata (cuore, polmonare cronico o tireotossicosi)				
		Fibrillazione atriale non associata a scompenso cardiaco o secondario a tireotossicosi Ipokaliemia, malattie polmonari croniche, mixedema, ipossitemia acuta				

acuta) migliora la portata cardiaca e l'insufficienza cardiaca. In pazienti con scompenso cardiaco la digitale non riduce la mortalità, ma la frequenza di ri-ospedalizzazioni (DIG STUDY).

Posologia:

Digitalizzazione: 0,5 mg/2 volte die per due giorni, oppure 0,5 mg/3 volte die per un giorno seguiti da 0,250 mg/die. Quando non si utilizza la dose di carico sono necessari 5-7 giorni per raggiungere concentrazioni plasmatiche e tissutali stabili.

Digitalizzazione rapida: digossina ev (0,25-0,5 mg ev in 5') seguita da somministrazione orale di 0,250 mg 1-2 volte, fino ad un totale di 0,75-1 mg.

Mantenimento: 0,250 mg/die per os. Nei pazienti anziani ed in insufficienza renale preferire 0,125 mg/die.

Interazioni farmacologiche della digossina: la somministrazione contemporanea di *Chinidina* può raddoppiare il livello plasmatico di digossina, probabilmente per riduzione dell'eliminazione renale ed extrarenale. Anche *Amiodarone* e *Propafenone* aumentano le concentrazioni plasmatiche della digossina. I *diuretici* possono ridurre i livelli plasmatici di potassio e rendere il cuore più vulnerabile agli effetti tossici della digossina e bloccare quasi completamente l'escrezione renale. Gli *ACE inibitori*, possono peggiorare la funzione renale riducendo l'escrezione renale del farmaco, essi tuttavia, contribuiscono al mantenimento dei depositi di potassio e magnesio, riducendo le aritmie da digitale.

Concentrazione terapeutica, digossinemia: 0,5-1,5 ng/ml.

Intossicazione digitalica: il tipico paziente è un soggetto anziano affetto da cardiopatia avanzata e fibrillazione atriale spesso associata a patologia polmonare ed insufficiente renale. Spesso è presente ipokaliemia. L'ipotesi dell'intossicazione deve essere sospettata ogni qual volta un paziente in trattamento digitalico lamenta disturbi gastrointestinali, oculari, a carico del SNC, aritmie "nuove" o turbe della conduzione AV (tab. 4.25). La diagnosi viene confermata dalla regressione delle aritmie alla sospensione del farmaco e dagli elevati livelli di digossinemia plasmatica.

Tabella 4.25. Manifestazioni dell'intossicazione digitalica

Apparato	Sintomi e segni
Gastrointestinale	Anoressia, nausea, vomito, diarrea.
Neurologico	Malessere, astenia, confusione, dolore facciale, insonnia, depressione, vertigini, visioni colorate.
Cardiaco	Palpitazioni, aritmie, sincope, bradicardia.
Ematico	Digossinemia elevata, può essere normale in presenza di ipokaliemia, controllare magnesio, azotemia, creatinina.

Trattamento dell'intossicazione digitalica: in presenza di sintomi suggestivi è sufficiente sospendere il farmaco in attesa della determinazione dei livelli plasmatici. I valori terapeutici della digitale si ottengono con una digossinemia tra 0,5 e 1,5 ng/ml. Valori di digossinemia > a 2 ng/ml depongono per una intossicazione digitalica⁷. Se le aritmie sono minacciose e la potassiemia è bassa, deve essere effettuata con cautela infusione di *cloruro di potassio* (30-40 mEq diluiti in 20-50 ml di soluzione fisiologica a velocità di 0,5-1 mEq/min attraverso una grossa vena). Se le aritmie non richiedono un intervento urgente (es. extrasistolia ventricolare) si può somministrare cloruro di potassio per os (50-80 mEq in dosi frazionate). Il potassio è *controindicato* in presenza di iperkaliemia o blocco A-V perché accentua il disturbo di conduzione. Per il trattamento dell'extrasistolia ventricolare viene spesso scelta la *lidocaina*. In caso di bradicardia marcata o blocco avanzato insensibile all'atropina può essere necessaria la *stimolazione ventricolare temporanea*. Sono attualmente disponibili per intossicazioni gravi ed ipertassiemia anticorpi specifici *anti-digossina* (DIGIBIND).

4.7.2. Adrenalina (Adrenalina 1 mg in 1 ml)

È un potente inotropo positivo e vasopressore (da 2 a 10 volte più potente della noradrenalina), stimola i recettori β_1 e β_2 ed ad alte dosi i recettori α . È normalmente utilizzata quando vi è urgenza di stimolazione inotropica e cronotropica associate, come nell'arresto cardiaco; nell'arresto di circolo determina centralizzazione del volume plasmatico per venocostrizione. Può essere utilizzata anche nello shock anafilattico e per

Tabella 4.26. Adrenalina

Indicazioni	Formulazione	Controindicazioni	Effetti collaterali	Avvertenze	Precauzioni	Farmacocinetica
Arresto cardiaco da: fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare, asistolia, dissociazione elettromeccanica.	e.v.: fiale da 1 mg/1 ml.	Glaucoma ad angolo chiuso. Anestesia generale.	Cardiaci (ipertensione arteriosa), tachicardia. Gastro-intestinali nausea, vomito. SNC ansia, tremori, vertigini, sudorazione, convulsioni.	Monitorare PA, FC, ECG. Non associare a soluzioni alcaline. Somministrare attraverso vena di grosso calibro o vena centrale. In caso di stravaso sospendere il farmaco e somministrare 5-10 mg di fentolamina diluite in 10 ml di fisiologica.	Cautela in presenza di cardiopatia ischemica, diabete, insufficienza cerebrale vascolare, ipertensione, ipertiroidismo tossicità digitalica.	Esecuzione epato-renale. e.v.: comparsa effetto immediato; effetto max: 3.

sostenere la funzione cardiaca durante e dopo intervento di cardiocirurgia. Ha effetto inotropo e cronotropo positivo con incremento della FC, della PA prevalentemente sistolica, della gittata cardiaca e del flusso coronarico (effetto β_1). A dosi maggiori (effetto α) determina vasocostrizione, aumento delle resistenze periferiche e della PA⁷.
22 anche diastolica. L'adrenalina ha un ruolo limitato nel trattamento dello shock cardiogeno. Nello shock anafilattico il trattamento preferenziale come farmaco vasopressore è l'adrenalina, grazie anche all'effetto stabilizzante sulle mast cells. L'utilizzo di tutti gli agenti inotropi con proprietà vasocostrittrici, deve portare ad una continua sorveglianza della perfusione degli organi vitali.

Posologia:

Dose iniziale: 1mg (1 fiala) in bolo ev ripetibile se necessario ogni 3-5 min. Per via endotracheale: 2 mg (2 fiale) in 10 cc di SF.

Infusione: le normali dosi di infusione sono comprese tra 1-10 μ /min; a dosi < 0.01 μ /kg/min riduce la PA, > 0.2 μ /kg/min aumenta le resistenze periferiche e la PA.

4.7.3. Noradrenalina (Noradrenalina tartarato 2 mg in 1 ml)

È un farmaco inotropo positivo e vasopressore. Stimola i recettori β_1 e α con minore effetto β_2 . La stimolazione dei recettori β_1 aumenta la frequenza cardiaca, facilita la conduzione AV, aumenta la forza e la velocità di contrazione del miocardio atriale e ventricolare ed aumenta la velocità di rilasciamento del miocardio (effetto lusitropico). La stimolazione dei recettori α periferici (con effetti più intensi rispetto all'adrenalina) ha effetti vasocostrittori ed aumenta la pressione arteriosa. Per tale motivo viene utilizzata per mantenere la perfusione coronarica ed il flusso cerebrale quando la depressione miocardica contrattile riduce notevolmente la pressione arteriosa. L'uso principale della noradrenalina è lo shock associato a vasodilatazione periferica ("shock caldo"). A causa dei suoi effetti prevalentemente sui recettori α , non è presente, durante la somministrazione, un associato incremento della frequenza cardiaca (tab. 4.27).

Tabella 4.27. Noradrenalina

Indicazioni	Formulazione	Controindicazioni	Effetti collaterali	Avvertenze	Precauzioni	Farmacocinetica
Shock settico.	e.v.: fiale da 2 mg/1 ml.	Trombosi arteriose.	Cardiaci (aritmie, ipertensione arteriosa).	Monitorare PA, FC, ECG. Non associare a soluzioni alcaline e proteggere dalla luce.	Cautela in presenza di cardiopatia ischemica, ipertensione, ipertiroidismo trattamento con antidepressivi triciclici.	Eliminazione epatica.

Tabella 4.27. Segue

Indicazioni	Formulazione	Controindicazioni	Effetti collaterali	Avvertenze	Precauzioni	Farmacocinetica
Shock cardiogeno.		Ipossia e/o ipercapnia grave.	Gastro-intestinali nausea. Respiratori apnea.	Somministrare attraverso vena di grosso calibro. In caso di stravasamento sospendere il farmaco e somministrare 5-10 mg di fentolamina diluite in 10 ml di fisiologica.		e.v.: comparsa e durata effetto: 1-2'.

La noradrenalina rappresenta uno dei farmaci di scelta nel trattamento dello shock cardiogeno.

Posologia:

Le normali dosi di infusione sono comprese tra 2-20 μ /min. Non superare il dosaggio massimo di 30 μ /min. Alla dose di 2 μ /min, stimola i recettori β_1 con scarso effetto sulle resistenze vascolari sistemiche. A dosi più elevate (5-20 μ /min) aumenta il post-carico con conseguente aumento delle richieste miocardiche di O_2 e della contrattilità miocardica. Una terapia combinata con la dopamina a basso dosaggio (4 μ /kg/min) può impedire l'aumento delle resistenze vascolari renali indotte dalla noradrenalina ed è quindi utile per preservare il flusso ematico a livello renale.

Preparazione: 4 fiale in 250 ml di glucosata al 5% (32 μ /ml). Iniziare con un dosaggio di 0.5-1 μ /min, aumentando poi di 1 μ /min.

Noradrenalina: 4 fl in 250 ml di glucosata al 5%.	
ml/h	μ /min
1	0.5
2	1.1
3	1.6
4	2.1
5	2.7
6	3.2
7	3.7
8	4.3
9	4.8
10	5.3
12	6.4
15	8
20	10.7
25	13.3
30	16
60	32

4.7.4. Dopamina (Revivan 200 mg/5 ml)

È un precursore della noradrenalina ed induce il rilascio di quest'ultima. Gli effetti della dopamina sono dovuti alla stimolazione dei recettori dopaminergici (renali e splancnici), dei recettori beta (aumento della FC e della contrattilità miocardica) e dei recettori alfa (vasocostrizione). La dopamina ha minor effetto vasocostrittore rispetto alla noradrenalina ed è meno inotropo dell'isoproterenolo. L'eccessivo incremento della frequenza cardiaca e l'alto costo metabolico cardiaco e sistemico durante l'utilizzo di alti dosaggi (> 15 gamma/kg/min) ne rendono di limitato beneficio l'uso durante shock cardiogeno severo. A basso dosaggio (< 4 μ /kg/min) dilata i letti vascolari: renale, mesenterico, coronarico e cerebrale, attivando i recettori dopaminergici.

A dosi moderate (4-10 μ /kg/min) stimola i recettori beta, incrementando la frequenza e la gittata cardiaca, il flusso coronarico ed il consumo miocardico di ossigeno.

A dosi elevate (> 10 μ /kg/min) predomina l'effetto alfa e può provocare vasocostrizione renale e mesenterica ed incremento delle resistenze vascolari periferiche (tab. 4.28).

Tabella 4.28. Dopamina

Indicazioni	Formulazione	Controindicazioni	Effetti collaterali	Avvertenze	Precauzioni	Farmacocinetica
Stati di shock.	e.v.: fiale da 200 mg/5 ml.	Feocromocitoma.	Cardiaci (palpitazioni, tachiaritmie, angina, ipotensione).	Monitorare PA, FC, ECG.	Cautela in pazienti con cardiopatia ischemica, aritmie minacciose, vasculopatie periferiche.	Escrezione renale.
Miglioramento della funzione cardiaca nell'ipoperfusione dovuta a scittemia, insufficienza cardiaca refrattaria, cardiocirurgia, trauma ed infarto miocardico acuto.		Tachiaritmie non controllate, fibrillazione ventricolare. Unica terapia nei pazienti ipovolemici.	Gastro-intestinali nausea, vomito. SNC cefalea. Polmonari dispnea.	Correggere eventuale ipovolemia. Somministrare attraverso vena di grosso calibro o vena centrale. Non mescolare con sostanze alcaline.		e.v.: comparsa effetto: 2-5'; effetto max: 10'; durata effetto: 10'
Insufficienza renale acuta.						

Posologia:

Pompa siringa

1 fl + 50 ml di SF (4000 μ /ml). Velocità di infusione:

Azione dopaminergica (dose renale):

Revivan: 1 fiale + 50 ml di soluzione fisiologica

Peso (kg)	50	60	70	80	90
μ /kg/min	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h
1	0.8	0.9	1.1	1.2	1.4
2	1.5	1.8	2.1	2.4	2.7
3	2.3	2.7	3.2	3.6	4.1
4	3	3.6	4.2	4.8	5.4

Azione β -stimolante (dose cardiaca):								
Revivan: 1 fiala + 50 ml di soluzione fisiologica								
Peso (kg)	50	60	70	80	90			
γ /kg/min	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h			
5	3.8	4.5	5.3	6	6.8			
6	4.5	5.4	6.3	7.2	8.1			
7	5.3	6.3	7.4	8.4	9.5			
8	6	7.2	8.4	9.6	10.8			
9	6.8	8.1	9.5	10.8	12.2			
10	7.5	9	10.5	12	13.5			

Azione α -stimolante (dose vasopressoria):								
Revivan: 1 fiala + 50 ml di soluzione fisiologica								
Peso (kg)	50	60	70	80	90			
γ /kg/min	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h			
11	8.3	9.9	11.6	13.2	14.9			
12	9	10.8	12.6	14.4	16.2			
13	9.8	11.7	13.7	15.6	17.6			
14	10.5	12.6	14.7	16.8	18.9			
15	11.3	13.5	15.8	18	20.3			
16	12	14.4	16.8	19.2	21.6			
17	12.8	15.3	17.9	20.4	23			
18	13.5	16.2	18.9	21.6	24.3			
19	14.3	17.1	20	22.8	25.7			
20	15	18	21	24	27			

Pompa peristaltica

2 fl + 250 ml di SF (1600 γ /ml). Velocità di infusione:

Azione dopaminergica (dose renale):								
Revivan: 2 fiale + 250 ml di soluzione fisiologica								
Peso (kg)	50	60	70	80	90			
γ /kg/min	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h			
1	2	2	3	3	3			
2	4	5	5	6	7			
3	6	7	8	9	10			
4	8	9	11	12	14			

Azione β -stimolante (dose cardiaca):								
Revivan: 2 fiale + 250 ml di soluzione fisiologica								
Peso (kg)	50	60	70	80	90			
γ /kg/min	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h			
5	9	11	13	15	17			
6	11	14	16	18	20			
7	13	16	18	21	24			
8	15	18	21	24	27			
9	17	20	24	27	30			
10	19	23	26	30	34			

Azione α -stimolante (dose vasopressoria):								
Revivan: 2 fiale + 250 ml di soluzione fisiologica								
Peso (kg)	50	60	70	80	90			
γ /kg/min	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h			
11	21	25	29	33	37			
12	23	27	32	36	41			
13	24	29	34	39	44			
14	26	32	37	42	47			
15	28	34	39	45	51			
16	30	36	42	48	54			
17	32	38	45	51	57			
18	34	41	47	54	61			
19	36	43	50	57	64			
20	38	45	53	60	68			

Gocciolatore

Il dosaggio in gocciolatore va usato esclusivamente nelle urgenze o durante i trasporti in attesa della preparazione in pompa.

Diluzione: 1 fiala di Revivan + 250 ml di soluzione fisiologica (40 γ /goccia).

Revivan: 1 fiala + 250 ml di soluzione fisiologica								
Peso (kg)	50	60	70	80	90			
γ /kg/min	gocce/min	gocce/min	gocce/min	gocce/min	gocce/min			
5	6	7	9	10	11			
7.5	9	11	13	15	17			
10	12	15	17	20	22			
12.5	16	19	22	25	28			
15	19	22	26	30	34			
20	25	30	35	40	45			

4.7.5. Dobutamina (Dobutrex 250 mg in 20 ml)

È un agente stimolante β -adrenergico. Riduce la pressione di riempimento ventricolare sinistra e le resistenze vascolari sistemiche e aumenta la gittata cardiaca, con o senza una lieve riduzione della PA (ha effetto cronotropo positivo meno intenso della dopamina). È utile nei pazienti che presentano una riduzione della gittata cardiaca ed un aumento delle resistenze vascolari periferiche. È un farmaco di prima scelta nei pazienti con shock cardiogeno e che presentano valori di PA ≥ 80 mmHg. È da preferire alla dopamina nei pazienti con importante scompenso cardiaco nei pazienti che non rispondono alla terapia convenzionale. A causa della down-regulation dei recettori beta, raramente si presentano tachicardie, a meno che il paziente non sia ipovolemico. La terapia inotropica positiva con dobutamina può risultare efficace nei pazienti con infarto del ventricolo destro per sostenere la funzione ventricolare destra (a volte, infatti, l'eccessiva infusione di liquidi può causare dilatazione del ventricolo destro). La dobutamina è da preferire alla dopamina dopo interventi cardiocirurgici in pazienti con FE ridotta e modesta ipotensione, soprattutto se presentano battiti ectopici ventricolari, run di tachicardia ventrico-

lare o tachicardia sinusale (tab. 4.29). Al contrario, si preferisce la dopamina nei pazienti fortemente ipotesi per l'effetto α -stimolante del farmaco ad alte dosi e nei pazienti scompensati con ridotto flusso renale. Nello shock cardiogeno, l'associazione dei due farmaci con uguali dosi di dopamina e dobutamina (es: 10 gamma/kg/min) permette di ottenere i migliori risultati.

Tabella 4.29. Dobutamina

Indicazioni	Formulazione	Controindicazioni	Effetti collaterali	Avvertenze	Precauzioni	Farmacocinetica
Bassa portata (anche in associazione con la dopamina)	e.v.: fiale da 250 mg/20 ml.	Stenosi aortica sottovalvulare. Come unica terapia nei pazienti ipovolemici. Ipotensione marcata.	Cardiaci (palpitazioni, tachiaritmie, angina, ipotensione). Gastro-intestinali (nausea, vomito). SNC (cefalea, parestesie). Crampi muscolari.	Monitorare PA, FC, ECG, ipotensione (il farmaco può dare ipotensione). Non somministrare in presenza di PA < 90 mmHg. Correggere eventuali ipovolemie. Non mescolare con sostanze alcaline.	Cautela in pazienti con FA (aumento della risposta ventricolare).	Metabolismo epatico. e.v.: comparsa effetto: 1-2'; effetto max: 10'; durata effetto: 10'.

Posologia: la dose standard per la somministrazione ev è pari a 2,5-10 γ /kg/min da aumentare in casi particolari fino a 40 γ .

Pompa siringa: 1 fl + 30 ml di SF (5000 γ /ml). Velocità di infusione:

Dobutrex: 4 fiale + 30 ml di soluzione fisiologica						
Peso (kg)	50	60	70	80	90	
γ /kg/min	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h
1	0.6	0.7	0.8	1	1.1	
2	1.2	1.4	1.7	1.9	2.2	
3	1.8	2.2	2.5	2.9	3.2	
4	2.4	2.9	3.4	3.8	4.3	
5	3	3.6	4.2	4.8	5.4	
6	3.6	4.3	5	5.8	6.5	
7	4.2	5	5.9	6.7	7.6	
8	4.8	5.8	6.7	7.7	8.6	
9	5.4	6.5	7.6	8.6	9.7	
10	6	7.2	8.4	9.6	10.8	
11	6.6	7.9	9.2	10.6	11.9	
12	7.2	8.6	10.1	11.5	13	
13	7.8	9.4	10.9	12.5	14	
14	8.4	10.1	11.8	13.4	15.1	
15	9	10.8	12.6	14.4	16.2	

Pompa peristaltica: 4 fl (80 ml) + 170 ml di SF = 250 ml (4000 γ /ml). Velocità di infusione:

Dobutrex: 4 fiale + 170 ml di soluzione fisiologica						
Peso (kg)	50	60	70	80	90	
γ /kg/min	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h
2	2	2	2	2	3	
3	2	3	3	3	4	
4	3	4	4	4	5	
5	4	5	5	5	6	
6	5	5	6	6	7	
7	5	6	7	7	8	
8	6	7	8	8	10	
9	7	8	9	9	11	
10	8	9	10	10	12	
11	8	10	11	11	13	
12	9	11	12	12	14	
13	10	12	13	13	15	
14	11	13	14	14	16	
15	11	14	15	15	17	
				16	18	
				18	20	

Gocciolatore

Il dosaggio in gocciolatore va usato esclusivamente nelle urgenze o durante i trasporti in attesa della preparazione in pompa.

Diluzione: 1 fiale di Dobutrex + 250 ml di soluzione fisiologica (50 γ /goccia).

Dobutrex: 1 fiale + 250 ml di soluzione fisiologica						
Peso (kg)	50	60	70	80	90	
γ /kg/min	gocce/min	gocce/min	gocce/min	gocce/min	gocce/min	gocce/min
2	2	2	3	3	4	
5	5	6	7	8	9	
7.5	7	9	10	12	13	
10	10	12	14	16	18	
12.5	12	15	17	20	22	
20	15	18	21	24	27	

4.7.6. Agenti ad azione mista inotropica e vasodilatatrice "inodilatatori": amrinone ed enoximone

Sono farmaci inibitori della fosfodiesterasi, inibiscono la degradazione dell'AMP-ciclico a livello miocardico e della muscolatura liscia vascolare periferica, provocando aumento della contrattilità miocardica e dilatazione arteriosa e venosa periferica.

Amrinone (Inacor, Vesistol 100 mg/20 ml)

È un inibitore della fosfodiesterasi III dotato di attività sia inotropica che vasodilatatrice. Il suo impiego principale è in pazienti con insufficienza cardiaca grave acuta che non rispondono adeguatamente al trattamento con digitale, diuretici, vasodilatatori.

Tabella 4.30. Amrinone

Indicazioni	Formulazione	Controindicazioni	Effetti collaterali	Avvertenze	Precauzioni	Farmacocinetica
Insufficienza cardiaca grave refrattaria a digitale, ACE-Inibitori e diuretici. IMA con shock cardiogeno, quando dopamina e dobutamina sono inefficaci.	e.v.: fiale da 100 mg/20 ml.	Cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva severa. Stenosi aortica o polmonare severa. Infarto miocardico acuto (per il rischio di aritmie).	Cardiaci (aritmie ventricolari, ipotensione). Disturbi gastro-intestinali (tossicità epatica). Ematologici (piastrinopenia).	Monitorare PA, FC, ECG. Non utilizzare diluizioni con soluzioni di destrosio. Verificare i valori della potassiemia.	Cardiopatia ischemica, aritmie ipercinetiche, insufficienza renale ed epatica. Cautela in presenza di ipovolemia ed aritmie ventricolari. La presenza di sodio bisolfito come eccipiente, può dare, in soggetti sensibili, reazioni allergiche.	Escrezione renale. e.v.: comparsa effetto: 2-5. Effetto massimo: entro 10'. Durata effetto: 30'-2h.

Posologia:

bolo: 0.75 mg/kg in 5'. Somministrare *n* ml di una fl in bolo a seconda del peso corporeo.

Incor: bolo in 5 minuti	
Peso	ml
50 kg	7.5 (37.5 mg)
70 kg	10.5 (52.5 mg)
90 kg	13.5 (67.5 mg)

Infusione: 5-15 γ /kg/min. Diluire 1 fl + 80 ml di SF in pompa peristaltica.

Incor: 1 fl + 80 ml di soluzione fisiologica			
γ /kg/min	50 kg	70 kg	90 kg
	ml/h	ml/h	ml/h
5	15	21	27
10	30	42	54
15	45	63	81

Enoximone (Perfan 100 mg in 20 ml)

È un farmaco inotropo positivo con attività vasodilatante. È utilizzato in caso di insufficienza cardiaca **acuta** o nel trattamento in attesa di trapianto cardiaco (tab. 4.31).

Tabella 4.31. Enoximone

Indicazioni	Formulazione	Controindicazioni	Effetti collaterali	Avvertenze	Precauzioni	Farmacocinetica
Trattamento a breve termine (48 h) dell'insufficienza cardiaca congestizia grave refrattaria a digitale, ACE-Inibitori e diuretici. Insufficienza cardiaca acuta dopo chirurgia cardiaca. Vasodilatatore.	e.v.: fiale da 100 mg/20 ml.	Cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva severa. Stenosi aortica o polmonare severa. Infarto miocardico acuto.	Cardiaci (aritmie, ipotensione). Disturbi gastro-intestinali Neurologici (cefalea).	Monitorare PA, FC, ECG, PVC, condizioni idrolettrolitiche ed indici di funzionalità renale. Non utilizzare diluizioni con soluzioni di destrosio. Il farmaco deve essere diluito 1:1 in soluzione fisiologica di Na-Cl. Verificare i valori della potassiemia, piastine ed indici di funzionalità epatica, in particolare in pz con funzione epatica già compromessa.	Cardiopatia ischemica, aritmie ipercinetiche, insufficienza renale ed epatica. Cautela in presenza di ipovolemia ed aritmie ventricolari.	Escrezione renale. e.v.: comparsa effetto: 5. Effetto massimo: entro 30'.

Posologia:

dose iniziale: 1 mg/kg in 20' in pompa.

Perfan: dose per i primi 20 minuti		
Peso	Farmaco + fisiologica	ml/h
50	10 ml + 10 ml	60
70	14 ml + 14 ml	84
90	18 ml + 18 ml	106

Carichi successivi: a distanza di 30' in pompa, 0,5 mg/kg in 15'. Al massimo effettuare 4 carichi.

Perfan: dose successiva: al massimo per 60 minuti (4 carichi)	
Peso	Farmaco + fisiologica
50	5 ml + 5 ml
70	7 ml + 7 ml
90	9 ml + 9 ml
	ml/h
	40
	56
	72

Mantenimento: 5-10 μ /kg/min, al massimo per 48 h. Diluire 5 fl + 100 ml di SF.

Perfan: 5 fiale + 100 ml di SF in pompa peristaltica per 48 h.						
μ /kg/min	50 kg		70 kg		90 kg	
	ml/h		ml/h		ml/h	
5	6		8		11	
10	12		17		22	
20	24		34		43	

4.7.7. Terapia con associazione di farmaci inotropi nello shock cardiogeno

Lo shock cardiogeno è una sindrome clinica caratterizzata da una riduzione della gittata cardiaca, elevate pressioni di riempimento del ventricolo sinistro, ipotensione arteriosa ed ipoperfusione degli organi vitali; nella maggior parte dei casi sono presenti elevate pressioni nel circolo venoso polmonare e sistemico. Si verifica con maggior frequenza come complicanza di un IMA esteso (esiste infatti una chiara correlazione tra quantità di miocardio infartuato e sviluppo di shock cardiogeno), meno frequentemente è secondario allo scompenso acuto di uno stato di precedente equilibrio emodinamico di una cardiomiopatia ischemica, valvolare o primitiva. Le possibilità di sviluppo di shock cardiogeno durante infarto miocardico acuto sono alte quando è coinvolto oltre il 40% del miocardio ventricolare sinistro o quando vi è interessamento del ventricolo destro. Nonostante le nuove tecniche di cardiologia interventistica e di cardiocirurgia, la mortalità rimane comunque alta (> 50%). L'ipotensione è dovuta alla riduzione della gittata sistolica del ventricolo sinistro. Il rapporto tra consumo miocardico ed apporto di ossigeno è caratterizzato da una riduzione dell'apporto in relazione ad un relativamente normale o aumentato consumo di ossigeno. La stimolazione simpatica prolungata, essenziale per il mantenimento di una adeguata pressione di perfusione degli organi vitali determina in ultimo effetti avversi sulla performance miocardica aumentando il post-carico (vasocostrizione periferica) e l'MVO₂.

Il supporto della funzione cardiaca con agenti inotropi rappresenta il punto cruciale del trattamento dello shock cardiogeno. Tutti i farmaci inotropi hanno un effetto α e β simpatico-mimetico. Questi farmaci sono utilizzati primariamente per aumentare la pressione arteriosa e la gittata cardiaca, in secondo luogo per ridurre la pressione di riempimento ventricolare sinistra e la congestione polmonare e sistemica. I più comuni ed efficaci agenti inotropi sono rappresentati dalle amine simpaticomimetiche dopamina e dobutamina, noradrenalina, adrenalina, isoproterenolo e dagli inibitori della fosfodiesterasi (enoximone, amrinone). Gli effetti delle catecolamine sono variabili e dose-dipendenti ma ad alti dosaggi tutti finiscono per avere effetti deleteri sulla performance miocardica e sulla perfusione degli organi vitali.

La **dopamina**, un precursore della noradrenalina, è comunemente utilizzato come iniziale agente pressorio nello shock cardiogeno e agisce in modo dose dipendente. I differenti dosaggi da utilizzare dipendono dallo scopo che si vuole ottenere con la terapia: effetti dopaminergici (vasodilatazione del distretto vascolare renale e splancnico), effetti β adrenergici (aumento della contrattilità miocardica e della frequenza cardiaca) ed effetti α adrenergici (vasocostrizione ed aumento della pressione arteriosa).

La stimolazione dei recettori dopaminergici-I determina dilatazione dell'arteriola afferente con conseguente aumento del flusso renale, dell'ultrafiltrato e della quantità di urina. Esistono ancora controversie, tuttavia, sull'effettivo miglioramento della funzione renale dopo infusione di dopamina. Una bassa dose di dopamina potrebbe contrastare i deleteri effetti (alfa) della noradrenalina sulla funzione renale e sulla perfusione d'organo. Per contrastare gli effetti di vasocostrizione renale dei farmaci inotropi è necessario utilizzare dosaggi di dopamina variabili tra i 2-4 μ g/kg/min. L'azione inotropia della dopamina è inferiore a quella di altre catecolamine (noradrenalina, adrenalina, isoproterenolo) per cui in casi di shock, laddove è necessario un potente effetto inotropo può essere usata la noradrenalina. La **noradrenalina** ha proprietà α e β agonista con minima proprietà β_2 agonista. Il suo principale effetto è un aumento della pressione arteriosa (effetto alfa) dovuta alla vasocostrizione arteriosa con susseguente aumento del post-carico e del consumo miocardico di O₂ pertanto risulta indicata solo quando persiste severa ipotensione nonostante l'utilizzo della dopamina o di altre associazioni di inotropi.

Quando la noradrenalina è utilizzata nello shock cardiogeno risulta utile l'associazione con la dobutamina (effetto vasodilatatore). La noradrenalina è il farmaco di scelta nello shock settico. Anche quest'ultima induce vasocostrizione, in particolare a livello renale, ma nei pazienti in shock settico è stato dimostrato (Desjars, *Crit Care Med* 1987) un miglioramento della pressione arteriosa, un aumento delle resistenze vascolari sistemiche ed il mantenimento di un adeguato flusso renale. Il trattamento dello shock settico secondo altri autori (Meadows, *Crit Care Med* 1988), si basa sulla somministrazione di dopamina e dobutamina o di una combinazione dei due farmaci. Se l'ipotensione non migliora può essere aggiunta la noradrenalina.

La **dobutamina** alla dose di 5-10 μ g/kg/min è un β_1 agonista ed aumenta lo stroke volume e la frequenza cardiaca. Una minima vasodilatazione è dovuta alla attività vasodilatatrice del farmaco. A dosi da 10-20 μ g/kg/min sono stimolati anche gli α recettori con vasocostrizione

periferica e conseguente aumento della pressione arteriosa. È un agonista relativamente selettivo per i recettori β_1 , determina un aumento della gittata cardiaca ed una riduzione delle resistenze vascolari e, di conseguenza, del post-carico. Rappresenta il farmaco di scelta per aumentare la contrattilità miocardica durante insufficienza ventricolare sinistra in presenza di valori accettabili di pressione arteriosa. Poiché la vasodilatazione sistemica è controbilanciata da un incremento della gittata gli effetti sulla pressione arteriosa sono variabili.

Molta cautela è richiesta quando la dobutamina è somministrata a pazienti con malattia coronarica. L'incremento del flusso coronarico dovuto alla dobutamina avviene infatti in maniera disomogenea: il flusso non aumenta laddove sono presenti stenosi critiche.

L'**amrinone** e l'**enoximone** sono agenti inotropi con effetti vasodilatatori venosi e arteriosi e, di conseguenza, riducono sia precarico che postcarico. Questa classe di farmaci determina un sostanziale aumento della portata cardiaca in assenza di variazioni rilevanti di pressione arteriosa e frequenza cardiaca e una riduzione della pressione polmonare; al contrario degli agenti inotropi catecolaminici, riduce il consumo miocardico di ossigeno. L'uso contemporaneo di dobutamina ed amrinone è stato studiato ma non nel setting dello shock cardiogeno. La contemporanea somministrazione dei due farmaci determina un aumento del cAMP sia per un aumentata sintesi (catecolamine) che una ridotta degradazione (inibitori delle fosfodiesterasi). Ne consegue un effetto sinergico sulla portata cardiaca e sulla riduzione della pressione polmonare; l'azione di vasodilatazione sistemica dei due farmaci ne controindica l'uso in presenza di bassi valori di pressione arteriosa. Esiste un razionale nell'associazione degli inibitori della fosfodiesterasi agli inotropi catecolaminici. Gli effetti dei farmaci inotropi sono mediati dall'incremento del calcio intracellulare, pertanto una normale concentrazione di calcio plasmatico deve essere mantenuta in tutti i pazienti in trattamento con inotropi.

L'associazione di farmaci inotropi trova il razionale nel maggior effetto pressorio derivante da una contemporanea attività alfa, vasocostrittrice (centralizzazione del volume plasmatico) e beta, inotropa (aumento della gittata sistolica) non associata all'utilizzo di alti dosaggi del singolo inotropo che alla fine porterebbe a costi metabolici elevati (tab. 4.32). Le associazioni più frequenti e razionali sono rappresentate dall'associa-

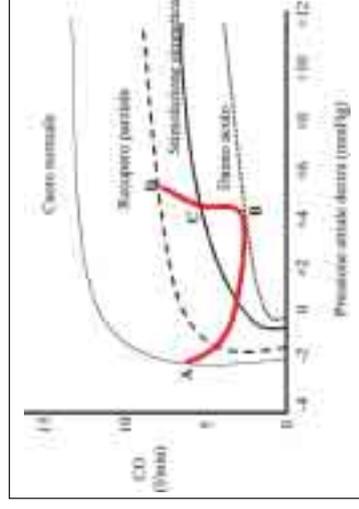


Figura 4.1. Modifiche della portata cardiaca (CO) e della pressione arteriale destra durante IMA. A: stato normale. B: IMA. C: effetto compensatorio del sistema simpatico. D: stato di parziale recupero dopo IMA

zione di dopamina e dobutamina (10 γ /kg/min), noradrenalina e dobutamina, noradrenalina e dopamina (2-4 γ /kg/min), e dalla associazione tra dopamina (10 γ /kg/min) ed enoximone. La terapia dello shock cardiogeno dovrebbe comprendere degli stadi successivi e sequenziali, ed in ognuno di questi dovrebbe cambiare il tipo, l'associazione ed il dosaggio del farmaco inotropo. La prima fase di trattamento mira ad aumentare i valori pressori e la gittata sistolica.

La seconda fase dovrebbe prevedere la riduzione delle pressioni di riempimento ventricolari sinistre e della pressione capillare polmonare e nel contempo il mantenimento di una perfusione d'organo adeguata. In ogni stadio del trattamento la stimolazione recettoriale mirata (alfa, beta, dopaminergica) mediante utilizzo di un diverso dosaggio del singolo inotropo o di un differente farmaco può portare a benefici altrimenti non ottenibili.

La terapia con inotropi deve inoltre essere affiancata da presidi farmacologici (vasodilatatori, diuretici) o meccanici (contropulsazione aortica, ultrafiltrazione veno-venosa) che in molti casi permettono di ovviare al grave stato di sofferenza metabolica di tutti gli organi.

Figura 4.2. Pathway di produzione delle catecolamine (modificato da MJ Murray et al "Critical Care Medicine" Lippincott Williams Wilkins.

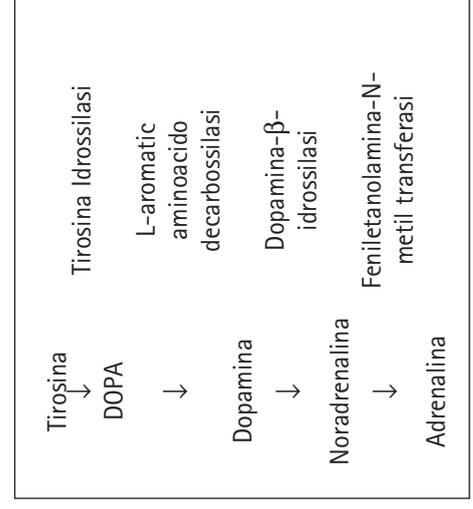


Tabella 4.32. Caratteristiche dei farmaci inotropi

Farmaco	dose	Effetto β_1	Effetto α	Effetto dopaminergico	Effetto β_2
Dopamina	1-3 μ g/kg/min	nessuno	nessuno	+++	++
Dopamina	5-10 μ g/kg/min	++	+	nessuno	++
Dopamina	10-20 μ g/kg/min	+/+++	+++	nessuno	nessuno
Noradrenalina	2-8 μ g/kg/min	+/+++	+++	nessuno	nessuno
Adrenalina	1-8 μ g/kg/min	+++	+++	nessuno	++

Modificato da Dantzer e Scharf "Cardiopulmonary critical care" 3. ed. W.B. Saunders Company

4.8. Terapia antiplastrinica ed antitrombotica

4.8.1. Acido acetilsalicilico (*Aspirina, Cardirene, Ascriptin, Bufferin*)

L'acido acetil salicilico (ASA) è il farmaco più utilizzato nella cardiopatia ischemica. Il suo utilizzo riduce la mortalità nell'angina instabile, nell'IMA, nel post-IMA, nell'angina stabile, nell'ischemia cerebrale e nei pazienti sottoposti a by-pass aorto-coronarico o angioplastica/stenting. L'ASA acetila in modo irreversibile l'enzima cicloossigenasi plastrinico la cui funzione è necessaria per la conversione dell'acido arachidonico a trombossano A_2 (potente agente vasocostrittore e proaggregante). La formazione di trombossano e la seguente cascata di aggregazione plastrinica può essere innescata da moltissime sostanze, in particolare da quelle derivate dall'interazione delle piastrine o delle catecolamine con il collagene e l'endotelio. Le basse dosi di ASA (< 325 mg) inibiscono la sintesi di trombossano A_2 e la aggregazione plastrinica ma non influenzano significativamente la sintesi della prostaciclina PGI₂ (potente vasodilatatore ed antiaggregante) che invece viene inibita da elevati dosaggi di ASA (> 1 g/die). L'ASA viene utilizzata ad un dosaggio variabile tra 60 e 325 mg/die, una dose giornaliera di 75 mg/die si è comunque dimostrata protettiva.

Per la sua interferenza con la sintesi delle prostaglandine e di loro importanti intermedi che sono partecipi di funzioni fisiologiche, il farmaco richiede particolari precauzioni d'uso quando siano presenti le seguenti condizioni: stati di ipoperfusione del rene, malattie renali, insufficienza cardiaca, cirrosi epatica, epatiti gravi. Per la sua interazione con il metabolismo dell'acido arachidonico, il farmaco può determinare negli asmatici e nei soggetti predisposti, crisi di broncospasmo ed eventualmente altri fenomeni allergici. Il farmaco è relativamente controindicato in corso di terapia diuretica intensiva, nell'ulcera peptica, in soggetti con emorragie in atto e diatesi emorragica. Particolare attenzione deve essere posta in corso di trattamenti con altri farmaci anticoagulanti in quanto ne sinergizza l'azione.

4.8.2. Ticlopidina (*Tiklid, Parsilid, Tiklopidina RK, cp 250 mg*)

La ticlopidina è un potente antiaggregante plastrinico. Altera direttamente la membrana delle piastrine e blocca l'aggregazione indotta dall'ADP. La tienopiridina ha effetto sulla cicloossigenasi, prostaciclina e trombossano. Viene usato di frequente in associazione all'ASA quando è richiesta una più potente anti aggregazione (es. stent coronarico). Può avere effetti collaterali importanti in particolare a livello della crisi ematica determinando piastrinopenia, leucopenia fino all'agranulocitosi. Il farmaco è meno gastrolesivo dell'ASA. L'azione antiplastrinica si verifica dopo qualche giorno di terapia (in genere dopo l'assunzione di almeno 1 g di ticlopidina). Il farmaco è attualmente indicato per la prevenzione dello stroke in pazienti con TIA o pregresso ictus che sono intoleranti all'ASA o che continuano a presentare sintomi nonostante terapia con ASA, e nel I-III mese dopo PTCA/stent in associazione ad ASA al dosaggio di 500 mg/die (ticlopidina 250 mg × 2/die). Ticlopidina o clopidogrel (*Plavix*) sono routinariamente utiliz-

zati in pazienti da sottoporre a PCI allo scopo di prevenire la trombosi intrastent, che con la duplice terapia antiplastrinica, è oggi dell'uno per cento. In casi elettivi, ticlopidina o clopidogrel dovrebbero essere somministrati almeno 72 ore prima della procedura per ottenere la massima inibizione plastrinica. La ticlopidina è trasformata in maniera rapida in una varietà di metaboliti (tra questi il più potente è il 2keto derivato).

A causa del suo ritardato inizio d'azione, la ticlopidina non è utile quando viene richiesto un rapido effetto antiaggregante. Prima dell'avvento della potente terapia antiplastrinica, l'entusiasmo nell'utilizzo dello stent dopo IMA o durante angina instabile, era mitigato dalla frequenza di eventi avversi, e di trombosi subacuta dello stent che si verificava nel 3,5-8,6%. Fattori anatomici (dilatazione intrastent, dissezioni prossimali o distali, vasi di diametro < 3 mm, lento run-off) predisponivano ad una subacuta occlusione dello stent. Trials randomizzati hanno valutato la combinazione della terapia antiplastrinica in pazienti candidati all'impianto dello stent in urgenza od in elezione. L'associazione aspirina (325 mg/die) + ticlopidina (250 mg × 2/die per 1 mese) è risultata più efficace nella riduzione degli eventi di morte, infarto del miocardio, complicanze vascolari (**ISAR, STARS**). La ticlopidina ha un numero importante di effetti collaterali inclusi effetti gastrointestinali, rashes cutanei, disfunzione epatica, piastrinopenia fino alla porpora trombocitopenica (comparsa di petecchie o piccole ecchimosi di colore rosso porpora in genere reversibile dopo la sospensione del farmaco). L'effetto collaterale più importante è una severa neutropenia (1%) generalmente reversibile dopo la cessazione della terapia.

4.8.3. Clopidogrel (*Plavix, cp 75 mg*)

Il clopidogrel, analogo della ticlopidina, inibisce l'aggregazione plastrinica bloccando la produzione di ADP. Il farmaco è più potente della ticlopidina ed ha un minor numero di effetti collaterali importanti (eritema, prurito, diarrea, disturbi gastrointestinali, emorragia gastrica, ematuria, ecchimosi, epistassi, reazioni allergiche, ipertransaminasemia). Determina una rapida antiaggregazione dopo dose di carico (300 mg per os) e richiede una dose di mantenimento giornaliera di 75 mg. Viene usato in associazione all'ASA nell'angina instabile e nei pazienti che hanno impiantato uno stent coronarico per un periodo variabile di 1-9 mesi. **L'inizio dell'inibizione dell'aggregazione plastrinica del clopidogrel, è riscontrabile entro 90' dalla dose di carico (4 cp) e rimane stabile per circa 48 h.** Durante la somministrazione giornaliera ripetuta di piccole dosi, c'è un'inibizione cumulativa della funzione plastrinica con il ritorno alla norma 7 giorni dopo l'ultima dose di clopidogrel. L'assunzione di clopidogrel deve essere sospesa 5-7 giorni prima di un intervento chirurgico di rivascularizzazione miocardica per l'alto rischio di sanguinamento peri e post-operatorio. Alcuni studi in corso stanno valutando la possibilità di aumentare il dosaggio della somministrazione nel laboratorio di emodinamica nei pazienti non pre-trattati. L'uso routinario del warfarin (*Coumadin*) non è indicato dopo stent tranne per altre indicazioni come ridotta funzione ventricolare sinistra, fibrillazione atriale o presenza di protesi valvolari meccaniche.

Il ruolo del Clopidogrel nelle Sindromi Coronariche Acute alla luce del PCI-CURE e del CREDO

Nel trial clinico **PCI-CURE** sono stati arruolati 2658 pazienti con sindrome coronarica acuta senza soprassollamento del tratto ST randomizzati in doppio cieco a Clopidogrel o placebo. I pazienti sono stati pretrattati con aspirina e clopidogrel (o placebo) per una media di 6 giorni prima dell'intervento di rivascularizzazione miocardica percutanea. Se era necessario l'impianto di stent, i pazienti (80%) sono stati trattati in aperto con una tienopiridina per 4 settimane, in seguito è stato somministrato il farmaco dello studio a cui era stato randomizzato il paziente (Clopidogrel o placebo) fino alla fine del follow-up (tre-dodici mesi dopo la randomizzazione). Lo studio è stato designato per testare l'ipotesi che, in aggiunta all'aspirina, il trattamento con clopidogrel prima della PCI è superiore al placebo nella prevenzione degli eventi ischemici maggiori. L'obiettivo secondario dello studio è stato determinare se il trattamento a lungo termine con clopidogrel per più di un anno dopo la PCI determinava un ulteriore beneficio clinico rilevante. Dei 12562 pazienti arruolati nel CURE, 2658 sono stati sottoposti a PCI e arruolati nel **PCI-CURE**. Di questi, 1313 sono stati randomizzati a trattamento con Clopidogrel e 1345 a trattamento con placebo. La maggior parte dei pazienti di entrambi i gruppi è stato sottoposto a PCI con impianto di stent. L'analisi dei pazienti arruolati nel protocollo, ad esclusione dei pazienti trattati in aperto con la tienopiridina (pazienti sottoposti ad angioplastica/stenting), ha dimostrato che il numero di pazienti con l'end point primario di morte cardiovascolare, infarto del miocardio, o rivascularizzazione urgente è stato significativamente più basso nel gruppo trattato con clopidogrel rispetto al gruppo trattato con placebo (7.2% vs 4.2%). Questo trend resta inalterato nel gruppo di pazienti trattati con impianto di stent (6.1% vs 3.5%). I benefici della terapia con clopidogrel sono evidenti sia precocemente (ad esempio a due giorni dalla PCI) che più tardivamente (a trenta giorni). Il fatto che la maggior parte dei pazienti ha ricevuto dopo l'angioplastica/stent, un trattamento con tienopiridina in aperto, sottolinea che il precoce beneficio post-procedurale è dovuto agli effetti del pretrattamento con clopidogrel (vedi figura 4.3). Dalla procedura interventistica alla fine del follow-up (in media otto mesi dopo) il numero di eventi cardiaci è stato più alto nei pazienti trattati con placebo rispetto al gruppo trattato con clopidogrel: il numero di morti cardiache è stato simile nei due gruppi (31 pz clopidogrel, 32 placebo), più significative, invece, le differenze per ciò che riguarda l'infarto, in particolare l'infarto miocardico non Q.

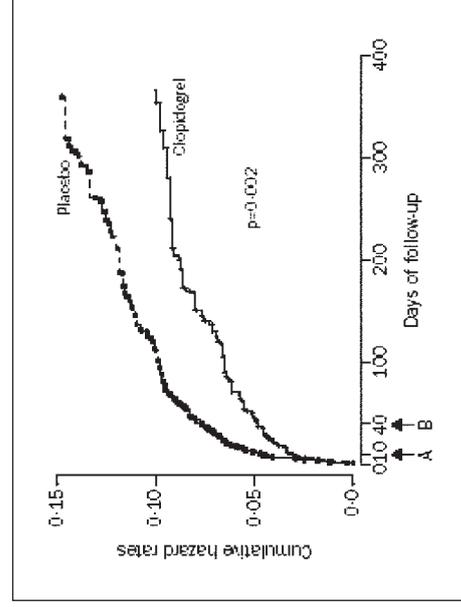


Figura 4.3. Frequenza di morte cardiovascolare ed infarto miocardico nei due gruppi trattati con placebo o clopidogrel al momento della randomizzazione ed al follow-up nello studio PCI-CURE (Da S.R. Mehta et al The Lancet 358, August 18, 2001).

Nel trial **CREDO**, è stato valutato il beneficio e la sicurezza a lungo termine (12 mesi) del trattamento con clopidogrel dopo PCI e l'efficacia e la sicurezza della dose di carico di clopidogrel (4 cp) somministrata precocemente prima della PCI. Tutti i pazienti sono stati trattati contemporaneamente con aspirina. Dal giugno 1999 all'aprile 2001 in 99 centri degli Stati Uniti e del Canada, 2116 pazienti, sottoposti ad angioplastica programmata, sono stati arruolati nello studio. La maggior parte dei pazienti è stata sottoposta nel follow-up, ad angiografia di controllo. Gli end points sono stati valutati a 28 giorni ed ad un anno. Il tempo medio intercorso tra la somministrazione della dose di carico del farmaco in studio (clopidogrel o placebo) e la PCI è stato di 9,8 ore. Tra i pazienti sottoposti a PCI, il pretrattamento con la dose di carico di clopidogrel è stata associata con una riduzione relativa del 18,5% non significativa negli end points combinati (morte, IM, urgente rivascularizzazione del vaso target) a 28 giorni. La popolazione è stata ulteriormente divisa in gruppi in base al tempo della somministrazione di carico: un gruppo aveva assunto la dose di carico del farmaco in studio da 3 ore a meno di 6 ore prima della PTCA; un secondo gruppo da 6 a 12 ore, un terzo oltre le 12 ore e meno di 24 ore dalla procedura interventistica. La sottoanalisi di questi gruppi ha evidenziato che tra i pazienti che avevano ricevuto il farmaco in studio almeno 6 ore prima della PCI, quelli randomizzati a clopidogrel mostravano una riduzione relativa degli end points combinati maggiore, ai limiti della significatività statistica. Il pretrattamento con clopidogrel non ha, inoltre, evidenziato a 28 giorni un aumento della frequenza dei sanguinamenti minori o maggiori. Il trattamento a lungo termine è stato associato ad una riduzione del 26,9% degli end points combinati. I pazienti trattati per 1 anno con clopidogrel hanno presentato una tendenza più elevata di emorragie (8,8% vs 6,7%), approssimativamente i due terzi di questi sanguinamenti si sono verificati in pazienti sottoposti a CABG. Il **CREDO** ha dimostrato che il trattamento con clopidogrel ed aspirina per 1 anno, invece che per 4 settimane, determina una riduzione degli eventi trombotici maggiori. Lo studio dimostra, inoltre, che quando il carico di clopidogrel (300 mg, 4 cp) viene effettuato almeno 6 ore prima della PCI si aggiungono ulteriori benefici (anche se non è stata raggiunta la significatività statistica). Il co-trattamento con aspirina-clopidogrel, inoltre, è stato relativamente sicuro. Rispetto ad altri studi, in cui il clopidogrel è stato somministrato per più giorni, nel **CREDO** la dose di carico di clopidogrel è stata somministrata tra 3 e 24 ore. Questo dimostra che un pretrattamento adeguato protegge dalle complicanze trombotiche precoci.

Alcuni studi recenti stanno valutando l'efficacia di una dose di carico maggiore (450-600 mg, 6-8 cp) per ottenere un effetto più immediato. Pertanto nei pazienti con sindrome coronarica acuta la somministrazione precoce di clopidogrel (almeno 4 cp) prima della procedura di angioplastica e continuata (Plavix, alla dose di 75 mg/die, 1 cp) per almeno 12 mesi, riduce gli eventi avversi acuti e cronici dopo angioplastica con impianto di stent.

4.8.4. Inibitori della glicoproteina GP IIb/IIIa (abciximab, tirofiban, eptifibatid)

L'aspirina è solo un parziale inibitore dell'aggregazione piastrinica, blocca gli effetti della ciclo-ossigenasi, prevenendo la formazione del Trombossano A_2 . Rimane funzionalmente attivo un recettore (GP IIb/IIIa) attivato da una varietà di agonisti come il trombossano A_2 , serotonina, ADP e collagene. Il legame del fibrinogeno ad altre proteine adesive per mezzo del recettore IIb/IIIa serve come via finale comune per la formazione del trombo. Il processo può essere bloccato dagli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa. Gli inibitori somministrati per via e.v., hanno ridotto la frequenza di complicanze ischemiche nelle sindromi coronariche acute e dopo PCI.

ABCIXIMAB (ReoPro, 10 mg in 5 ml)

È il frammento Fab dell'anticorpo monoclonale chimerico 7E3. È diretto contro il recettore glicoproteico GP IIb IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_{IIIa}$) situato sulla superficie delle piastrine umane. Inibisce l'aggregazione piastrinica prevenendo il legame del fibrinogeno, del fattore di von Willebrand e di altre molecole adesive (tab. 4.33).

Tabella 4.33. Abciximab

Indicazioni	Formulazione	Controindicazioni	Avvertenze
È indicato, in associazione con aspirina ed eparina, per la prevenzione delle complicanze cardiache di tipo ischemico in pazienti sottoposti ad intervento sull'albero coronarico per via percutanea.	e.v.: fiale da 10 mg/5 ml. Posologia: Bolo: 0.125 ml (0.25 mg) × kg di peso corporeo Infusione: 0.125 µg/kg/min per infusione endovenosa continua per 12 ore (fino ad un massimo di 10 µg /min).	Emorragia interna in atto. Accidente cerebrovascolare nei due anni precedenti. Recente intervento chirurgico o trauma a livello cranico o spinale (entro due mesi precedenti). Neoplasia intracranica.	Monitorare la sede di puntura arteriosa (la somministrazione di Reopro si accompagna ad una maggiore incidenza di emorragia retroperitoneale). Profilassi dell'emorragia gastrointestinale.
Pazienti con sindromi coronariche acute programmati per intervento di PCI nelle 24 h.		Malformazione artero-venosa od aneurisma. Diatesi emorragica conclamata. Ipertensione grave non controllata. Trombocitopenia preesistente (< 100.000/µl) Vasculite. Retinopatia ipertensiva o diabetica. Grave insufficienza epatica o renale.	In caso di emorragia grave e non controllata o nella necessità di un intervento chirurgico di emergenza il trattamento con Reopro deve essere interrotto. Il ripristino della funzione piastrinica viene ripristinata con la trasfusione di piastrine. Interrompere l'infusione se la conta piastrinica è < 60000/µl, se inferiore a 50000/µl effettuare trasfusione piastrinica.

La sicurezza clinica e l'efficacia dell'abciximab sono state valutate nell'EPIC trial, in cui sono stati inclusi 2099 pazienti con IMA da sottoporre a PTCA primaria o rescue entro 12 h dall'insorgenza dei sintomi, angina instabile refrattaria o angina post-infartuale precoce, morfologia della lesione ad "alto rischio", età avanzata, genere femminile o diabete mellito. I pazienti randomizzati sono stati assegnati a tre gruppi di trattamento: aspirina e placebo; aspirina e bolo di abciximab (0.25 mg/kg); aspirina e abciximab bolo (0.25 mg/kg) + 12 ore di infusione (10 µg/min). Tutti i pazienti ricevevano un bolo di eparina. È stata documentata una riduzione del 35% degli eventi (morte, seconda rivascolarizzazione, IMA non fatale) nei pazienti che avevano ricevuto bolo/infusione di abciximab rispetto ai pazienti trattati con placebo. Il bolo di abciximab da solo, invece, non ha ridotto la frequenza di eventi ischemici. È stato evidenziato, inoltre, nel gruppo eparina/abciximab, un aumento (incidenza circa doppia) della frequenza delle complicanze emorragiche maggiori (riduzione

dei livelli ematici di emoglobina > 5 g/dl dal valore di base), associate all'utilizzo di dosi fisse di eparina non regolate con il peso corporeo ed un aumento delle complicanze emorragiche minori (macroematuria spontanea, ematemesi, perdita ematica con riduzione dei livelli di Hb > 3 g/dl o con riduzione dell'Hb ≥ 4 g/dl in assenza di emorragie evidenti) soprattutto nelle donne²⁶. Nel trial EPILOG sono stati arruolati pazienti (2792) eleggibili per angioplastica, ad esclusione dei pazienti con recente IMA (entro le precedenti 24 h) o angina instabile con alterazioni elettrocardiografiche, e randomizzati a trattamento con placebo ed eparina (100 UI/kg in modo da mantenere l'activating clotting time ACT ≥ 300); abciximab bolo/infusione per 12 h (0.125 µg/kg/min max 10 µg/min) e dose standard secondo il peso corporeo di eparina; abciximab bolo/infusione e bassa dose sec peso di eparina (70 UI/kg, ACT ≥ 200). Tutti i pazienti erano in trattamento con aspirina. A trenta giorni la frequenza degli end points (morte, IMA, o rivascolarizzazione urgente) è stata 11.7% nel gruppo con eparina-placebo, 5.2% nel gruppo abciximab-eparina a bassa dose, 5.4% nel gruppo abciximab/eparina standard. Le complicanze emorragiche maggiori sono state sovrapponibili tra i tre gruppi, le complicanze emorragiche minori, invece, sono state lievemente superiori nel gruppo trattato con abciximab/dose standard di eparina²⁶.

Nel trial EPISTENT, 2399 pazienti in cui era programmata o doveva essere effettuata in urgenza angioplastica convenzionale o impianto di stent, sono stati randomizzati a trattamento rispettivamente con: stenting + placebo con dose standard di eparina sec peso corporeo; angioplastica + abciximab bolo ed infusione e bassa dose di eparina sec peso; stenting + abciximab bolo ed infusione e bassa dose di eparina sec peso. I pazienti trattati con stenting, ricevevano Ticlopidina almeno 4 settimane dopo la procedura. La frequenza di morte, IMA, o rivascolarizzazione urgente (end points primari) è stata del 10.8% nei pazienti del primo gruppo, 6.9% nei pazienti del secondo gruppo, 5.1% nei pazienti del terzo gruppo. La frequenza di rivascolarizzazione a sei mesi è stata 10.6% nel gruppo stent + placebo, 8.7% nel gruppo stent + abciximab e 15.4% nel gruppo PTCA + abciximab. In un sottogruppo di pazienti con diabete mellito trattato con stent, la somministrazione di abciximab ha ridotto la frequenza di successiva rivascolarizzazione del 51% rispetto ai pazienti trattati con placebo.

Nello studio CAPTURE sono stati arruolati pazienti con angina instabile. I valori di Troponina T e di proteina C reattiva nelle 72 ore iniziali sono stati utilizzati per catalogare i pazienti ad alto o basso rischio. I risultati dello studio indicano che elevati livelli sierici di Troponina T (potrebbe essere considerato un marker surrogato per la formazione del trombo) identificano un sottogruppo di pazienti con angina instabile refrattaria adatta per un intervento coronarico che trae beneficio dal trattamento con abciximab. Una sottoanalisi di 529 pazienti trattati con stent dagli studi EPILOG, EPIC, CAPTURE ha dimostrato una riduzione della mortalità a trenta giorni, in più una riduzione di morte, IMA, o intervento a 30 giorni e a sei mesi in pazienti che hanno ricevuto terapia con abciximab. Questi dati suggeriscono che il trattamento con abciximab migliora l'outcome clinico dei pazienti sottoposti a stenting.

Una limitazione dell'abciximab è una potenziale reazione di ipersensibilità immuno-mediata durante l'infusione. Altro effetto collaterale è una importante trombocitopenia, da monitorare durante infusione.

Posologia Reopro:

Bolo: 0.125 ml (0.25 mg) × kg di peso corporeo in un minuto, prelevando direttamente dal flacone del Reopro dopo aver posizionato sulla siringa un filtro millipore.

Normogramma per calcolare il dosaggio del ReoPro in bolo

Peso corporeo	kg	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57
Dose in bolo	ml	5,6	5,8	5,9	6,0	6,1	6,3	6,4	6,5	6,6	6,8	6,9	7,0	7,1
Peso corporeo	kg	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
Dose in bolo	ml	7,2	7,4	7,5	7,6	7,8	7,9	8,0	8,1	8,3	8,4	8,5	8,6	8,7
Peso corporeo	kg	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83
Dose in bolo	ml	8,9	9,0	9,1	9,2	9,4	9,5	9,6	9,8	9,9	10,0	10,1	10,2	10,3
Peso corporeo	kg	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96
Dose in bolo	ml	10,5	10,6	10,8	10,9	11,0	11,1	11,2	11,4	11,5	11,6	11,8	11,9	12,0

Infusione: 0.125 µg/kg/min per infusione endovenosa continua per 12 ore. Il reopro deve essere somministrato in associazione ad aspirina ed eparina prima di un intervento di angioplastica e stent. 1 fl in 250 ml di SF in pompa peristaltica.

Normogramma per calcolare il dosaggio del ReoPro in infusione per 12 h

Peso corporeo	kg	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57
Vel. inf. 1 fl in 250 di SF	ml/h	8,4	8,6	8,8	9,0	9,2	9,4	9,6	9,8	10	10,2	10,4	10,6	10,6
Peso corporeo	kg	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
Vel. inf. 1 fl in 250 di SF	ml/h	10,8	11	11,2	11,4	11,6	11,8	12	12,2	12,4	12,6	12,8	13	13,2
Peso corporeo	kg	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83
Vel. inf. 1 fl in 250 di SF	ml/h	13,4	13,6	13,6	13,8	14	14,2	14,4	14,6	14,8	15	15	15	15
Peso corporeo	kg	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96
Vel. inf. 1 fl in 250 di SF	ml/h	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15

Trombocitopenia

La coagulazione, la conta piastrinica, emoglobina ed ematocrito devono essere controllati prima della somministrazione di reopro, dopo 6 e 12 ore dal bolo e dopo 24 ore. Per ridurre l'incidenza della trombocitopenia è consigliabile controllare la conta piastrinica da 2 a 4 ore dopo il bolo e poi a 24 h. Si dovranno inoltre monitorare i segni vitali, la zona di introduzione (ogni ora nelle prime 4 ore) e l'EKG (subito dopo la procedura ed a 24 ore). Se viene verificata una trombocitopenia (< 100.000/µl), l'infusione di reopro deve essere interrotta. Se la con-

ta piastrinica sarà inferiore a 60.000 cellule/µl si dovrà interrompere la somministrazione di aspirina, eparina ed eventuale clopidogrel o ticlopidina, oltre ovviamente al Reopro. Se la conta è inferiore a 50.000 cellule/µl, si dovrà procedere alla trasfusione di piastrine. In corso di regolare somministrazione di reopro, bisogna ricordare che l'aggregazione piastrinica ritorna al 50% del valore di partenza nella maggior parte dei pazienti entro 24 ore e nella totalità dei pazienti entro 48 h e che bisogna riprendere la terapia con antiaggreganti prima possibile (in particolare clopidogrel o ticlopidina in pazienti sottoposti a stenting).

In caso di emorragia non controllata se si ritiene necessaria una trasfusione, è necessario determinare il volume circolante del paziente. Nei pazienti asintomatici, l'anemia normovolemica (Hb: 7-10 g/dl) può essere ben tollerata e non necessita di trasfusione. Per il ripristino del volume circolante nei pazienti sintomatici (sincope, dispnea, ipotensione, tachicardia) si possono utilizzare cristalloidi e se i sintomi persistono trasfusione di sangue intero o di globuli rossi concentrati. In caso di emorragia e piastrinopenia, si dovrà effettuare trasfusione piastrinica con un numero di piastrine superiore a 50000 cellule/µl.

Eptifibatide (Integrilin 2 mg/ml soluzione iniettabile; 0.75 mg/ml per infusione endovenosa)

È un eptapeptide ciclico short-acting che inibisce il recettore GP IIb/IIIa (tab. 4.34).

Tabella 4.34. Integrilin

Indicazioni	Formulazione	Controindicazioni	Avvertenze
È indicato, in associazione con aspirina ed eparina, per la prevenzione dell'infarto miocardico in pazienti con angina instabile o IMA non inclusi i pazienti in cui è programmata una PTCA.	2 mg/ml soluzione iniettabile; 0.75 mg/ml per infusione endovenosa Bolo: 180 µg × kg di peso corporeo Infusione: 2.0 µg/kg/min per infusione endovenosa fino a 72 ore (se l'intervento di rivascularizzazione coronarica per via percutanea viene eseguito durante la terapia con Integrilin, proseguire con l'infusione nelle 20-24 h successive alla PCI per una durata massima di 96 h.	Emorragia interna in atto o entro 30 giorni dall'inizio del trattamento). Accidente cerebrovascolare nei 30 giorni precedenti. Recente intervento chirurgico o trauma a livello cranico o spinale (entro 6 settimane precedenti). Neoplasia intracranica. Malformazione artero-venosa od aneurisma. Diatesi emorragica conclamata. Ipertensione grave non controllata (Pas > 200 mmHg o Pad > 110 mmHg). Trombocitopenia persistente (< 100.000/mm ³). Tempo di protrombina > 1.2 volte i valori di normalità od INR ≥ 2.0. Grave insufficienza epatica o renale.	Monitorare la sede di puntura arteriosa. Proflassi dell'emorragia gastrointestinalinale. Monitorare la funzione piastrinica.

Nel trial **PURSUIT** sono stati arruolati 10948 pazienti affetti da angina instabile ed IMA non Q. I pazienti sono stati randomizzati a placebo, Integrilin 180/2 (180 µg/kg in bolo e 2 µg/kg/min in infusione) e Integrilin 180/1.3 (180 µg/kg in bolo e 1.3 µg/kg/min in infusione). L'infusione veniva continuata fino ad una procedura (CABG o PCI, in quest'ultimo caso continuata per 24 h) o comunque per un massimo di 72 h. La maggior parte dei pazienti riceveva aspirina ed eparina secondo il parere dello sperimentatore (mantenendo l'aPTT tra 50-70"). L'end point primario dello studio è stato il numero di morti o IMA a trenta giorni. Rispetto al placebo, Integrilin alla dose 180/2 (180 µg/kg in bolo e 2 µg/kg/min in infusione) ha significativamente ridotto l'incidenza degli eventi individuati come end points primari (15.8% vs 14.3%).

Nell'**IMPACT II**, 4010 pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica sono stati randomizzati a trattamento con aspirina, eparina e placebo, aspirina ed eptifibatide 135/0.5 (135 µg/kg in bolo e 0.5 µg/kg/min in infusione per 20-24 ore); aspirina ed eptifibatide 135/0.75 (135 µg/kg in bolo e 0.75 µg/kg/min in infusione per 20-24 ore). A 30 giorni è stata valutata la frequenza di morte, IMA, rivascularizzazione percutanea o chirurgica o impianto di stent per occlusione precoce. I risultati ottenuti sono stati: 11.4% nei pazienti trattati con placebo, 9.2% nei pazienti trattati con 135/0.5 eptifibatide e 9.9% nei pazienti trattati con 135/0.75 eptifibatide. La frequenza degli eventi emorragici maggiori è stata simile nei tre gruppi.

Posologia:

Bolo: 180 µg × kg di peso corporeo

Infusione: 2.0 µg/kg/min per infusione endovenosa fino a 72 ore (se l'intervento di rivascularizzazione coronarica per via percutanea viene eseguito durante la terapia con Integrilin, proseguire con l'infusione nelle 20-24 h successive alla PCI per una durata massima di 96 h).

Due ore dopo la sospensione dell'infusione di Integrilin si assiste ad un sostanziale ripristino della funzione piastrinica. A 4 ore un completo ripristino dell'aggregazione piastrinica basale.

Tirofiban (Aggrastat 12.5 mg/50 ml)

È un composto non peptidico derivato dalla tiroxina che produce un blocco dose-dipendente del recettore GP IIb/IIIa (tab. 4.35).

Nel trial **RESTORE** sono stati arruolati 2139 pazienti con angina pectoris od IMA. Sono stati randomizzati a trattamento con: aspirina, eparina e bolo di tirofiban (10 µg/kg per tre min) + infusione (0.15 µg/kg/min); aspirina, eparina, e placebo bolo + infusione per 36 ore. L'end point primario dello studio comprendeva: morte per ogni causa, IMA, rivascularizzazione mediante by-pass od angioplastica, ischemia ricorrente o posizionamento di stent per chiusura improvvisa del vaso trattato. I pazienti trattati con tirofiban, mostravano una riduzione del 38% degli eventi sopra descritti a 48 ore e del 27% a 7 giorni.

Nello studio **PRISM-PLUS** sono stati arruolati 1915 pazienti con angina instabile o IMA non Q randomizzati a trattamento con: tirofiban (0.6 µg/kg/min per 30' seguito da infusione di 0.15 µg/kg/min) e placebo; tirofiban (0.4 µg/kg/min per 30' seguito da infusione di 0.1 µg/kg/min) + eparina (bolo di 5000 UI seguito da infusione di 1000 UI/h sec aPTT); placebo + eparina. Tutti i pazienti ricevevano aspirina. I farmaci in studio sono stati infusi per almeno 48 h. La frequenza degli end-points primari (morte, IMA, ischemia refrattaria entro set-

Tabella 4.35. Tirofiban

Indicazioni	Formulazione	Controindicazioni	Avvertenze
È indicato, in associazione con aspirina ed eparina, per la prevenzione dell'infarto miocardico in pazienti con angina instabile o IMA non Q inclusi i pazienti che potrebbero essere sottoposti a PTCA.	e.v.: 12.5 mg/50ml. Bolo: 0.4 µg × kg/min per 30'. Infusione: 0.1 µg/kg/min per infusione endovenosa. Deve essere somministrato contemporaneamente all'inizio della terapia con eparina non frazionata (usualmente bolo ev di 5000 UI), poi circa 1000 UI/h a sec dell'aPTT (circa il doppio del valore normale). La terapia deve essere iniziata entro 12 ore dall'ultimo episodio di dolore e la durata non deve essere inferiore a 48 ore.	Emorragia interna in atto o entro 30 giorni dall'inizio del trattamento. Accidente cerebrovascolare nei 30 giorni precedenti. Recente intervento chirurgico o trauma a livello cranico o spinale (entro 6 settimane precedenti). Neoplasia intracranica. Malformazione artero-venosa od aneurisma. Diatesi emorragica conclamata. Ipertensione grave non controllata (Pas > 200 mmHg o Pad > 110 mmHg). Trombocitopenia preesistente (< 100.000/mm ³). Tempo di protrombina > 1.2 volte i valori di normalità od INR ≥ 2.0. Grave insufficienza epatica o renale.	Monitorare la sede di puntura arteriosa. Profilassi dell'emorragia gastrointestinale. Monitorare la funzione piastrinica.

te giorni dalla randomizzazione) è stata del 12.9% nei pazienti trattati con tirofiban + eparina e 17.9% in quelli trattati con solo eparina a sette giorni; 18.5 vs 22.3 a trenta giorni e 27.7 vs 32.1 a 6 mesi. In una sottoanalisi di questo studio, la terapia tirofiban + eparina ha ridotto significativamente nei pazienti diabetici (il 23% dei randomizzati) la frequenza degli eventi ischemici maggiori, in particolare IMA e morte.

Alcuni studi in corso stanno valutando la possibilità di aumentare le dosi del tirofiban con un doppio bolo ed infusione.

Posologia:

Bolo: 0.4 µg × kg/min per 30'.

Infusione: 0.1 µg/kg/min per infusione endovenosa. La terapia deve essere iniziata entro 12 ore dall'ultimo episodio di dolore e la durata non deve essere inferiore a 48 ore. L'infusione contemporanea di tirofiban ed eparina può essere proseguita durante l'angiografia e mantenuta per almeno 12 ore e non oltre le 24 successive alla PTCA. Salvo controindicazioni tutti i pazienti devono ricevere terapia con acido acetilsalicilico. Nell'insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) il dosaggio deve essere ridotto del 50%.

Tirofiban 1 fiala in 250 ml di SF in pompa peristaltica		
Peso (kg)	Velocità di infusione per 30'(ml/h)	Velocità di infusione mantenimento per 12 h (ml/h)
30-37	16	4
38-45	20	5
46-54	24	6
55-62	28	7
63-70	32	8
71-79	36	9
80-87	40	10
88-95	44	11
96-104	48	12
105-112	52	13
113-120	56	14
121-128	60	15
129-137	64	16
138-145	68	17
146-153	72	18

La conta piastrinica, i livelli di emoglobina ed ematocrito devono essere determinati sia prima del trattamento con tirofiban che entro 2-6 ore dall'inizio della terapia e successivamente, durante la terapia, almeno una volta al giorno. Se la conta delle piastrine scende sotto 90.000/mm³, aggrastat, eparina e terapia antiaggregante devono essere interrotti.

Differenti campi di utilizzo di tirofiban e abciximab nelle SCA con ST sottoslivellato

Da un'attenta analisi della letteratura in merito si evince che esistono differenti effetti ed efficacia dei diversi tipi di inibitori delle GP IIb IIIa e pertanto differenti campi di utilizzo clinico. In linea generale i pazienti con SCA con sottoslivellamento del tratto ST con caratteristiche di alto rischio in cui è programmata una procedura invasiva a breve (< 24 h) molto probabilmente si giovano dell'utilizzo del ReoPro. Nelle rimanenti classi di pazienti con SCA con sottoslivellamento del tratto ST molto probabilmente è preferibile l'utilizzo di tirofiban (classi di rischio intermedio, strategia invasiva non programmata o differita a più di 24 ore).

Nel 2003 sono stati presentati i risultati a sei mesi dello studio TARGET, in cui sono stati arruolati 4809 pazienti sottoposti a PCI con impianto di stent coronarico. Sono stati esclusi i pazienti con infarto miocardico acuto e soprasslivellamento del tratto ST, insufficienza renale, predisposizione al sanguinamento. I risultati a 30 giorni hanno dimostrato una riduzione assoluta dell'1,6% e relativa del 26% del parametro composito decesso, infarto miocardico e rivascolarizzazione dei vasi bersaglio nei pazienti trattati con reopro rispetto a quelli trattati con aggrastat. Questa riduzione si riduce, a sei mesi, allo 0,5% in termini assoluti e al 4% in termini relativi (29). Una sottoanalisi dello

studio, eseguita nei pazienti diabetici, ha dimostrato alcune differenze tra i due gruppi nella frequenza di eventi (26). La differenza maggiore rispetto all'evento composito di decesso-IMA, è stata evidenziata a 60 giorni: in totale la frequenza di evento composito è stata del 13,5% nei pazienti trattati con reopro e del 14,6% nei pazienti trattati con aggrastat.

Da una metanalisi dei principali studi sull'abciximab, sono stati utilizzati una serie di 20 caratteristiche (demografiche, angiografiche, il sesso) per la costruzione di un modello di regressione multipla logistica²⁶. Nel modello sono presenti alcune variabili (tab. 4.36):

Tabella 4.36.

Caratteristiche demografiche ed angiografiche dei pz programmati per PTCA in cui l'utilizzo del reopro potrebbe essere indicato

Diabete mellito
 Presenza di lesione con trombo
 Lesione a livello di un graft
 Lesione tipo B2 o C
 Infarto miocardico acuto
 Ultimo vaso rimasto
 Precedente PCI
 Precedente CABG
 Età avanzata
 Storia di scompenso cardiaco congestizio

I pazienti con angina instabile soprattutto ad alto rischio che *devono* essere sottoposti a trattamento con PTCA entro 24 h e che presentano le caratteristiche sopra elencate, probabilmente si giovano del trattamento con reopro.

Allo stesso modo i pazienti che più probabilmente traggono beneficio dal trattamento con tirofiban (tab. 4.37) sono quelli con angina instabile ad alto rischio per lo sviluppo di infarto miocardico (entro tre o quattro giorni dopo l'inizio dei sintomi) anche se *non è programmata* una strategia invasiva. In accordo con i dati epidemiologici, una più alta incidenza di eventi **cardiovascolari è stata associata con alcuni indicatori:**

Tabella 4.37.

Caratteristiche demografiche ed angiografiche dei pz con angina instabile o programmati per PTCA che potrebbero richiedere l'utilizzo del tirofiban

Enzimi cardiaci o marker aumentati (per esempio CK-MB o troponine)
 Età avanzata
 Frequenza cardiaca elevata
 TIMI risk score > 4
 Dolore cardiaco ischemico persistente o ricorrente
 Marcate alterazioni all'ECG (in particolare anomalie del tratto ST)
 Storia di scompenso cardiaco congestizio
 Diabete mellito

Lo studio TATTICS TIMI 18 ha dimostrato, in pazienti con sindromi coronariche acute senza ST sopralivellato, una superiorità del trattamento invasivo; soprattutto nel gruppo con troponina positiva.

4.8.5. Le Eparine

L'eparina è un glicosaminoglicano costituito da un insieme di polisaccaridi di diversa lunghezza (14-100 unità di zuccheri). Inibisce la trombosì accelerando la formazione dei complessi trombina-antitrombina di almeno 1000 volte. Una volta che questa neutralizzazione istantanea della trombina avviene, l'eparina viene rilasciata dal complesso ternario ed è disponibile per interagire con un'altra molecola libera di antitrombina. *Il principale effetto dell'eparina è l'interazione con l'antitrombina III e la trombina* (tab. 4.38). I limiti biofisici sono dovuti alla ridotta capacità dell'eparina di legarsi ed inattivare la trombina legata alla fibrina ed al fattore Xa adeso alla superficie piastrinica. L'eparina si lega in misura variabile alle proteine plasmatiche, alle cellule endoteliali ed ai macrofagi. Questo legame inattiva parte dell'eparina e la restante parte lascia il circolo per via renale²⁹.

Eparine a basso peso molecolare

Le eparine che contengono meno di 18 unità di zucchero sono incapaci di legare in maniera adeguata contemporaneamente la trombina e l'antitrombina. Queste eparine a basso peso molecolare (LMWH) non hanno effetto sulla trombina ma possono inibire il fattore Xa. Circa il 25-30% delle molecole dei vari preparati contiene le cruciali 18 o più unità saccaridiche che permettono di legare sia l'antitrombina III che la trombina. Le LMWH si legano molto meno alle proteine plasmatiche. Si ritiene che proprio questo sia responsabile della loro eccellente biodisponibilità a basse dosi e della possibilità di prevedere la risposta anticoagulante a dosi prefissate. Vengono escrete prevalentemente per via renale²⁹. Possono essere somministrate per via sottocutanea una o due volte al giorno e mantengono un costante effetto anti Xa. Non è necessario un monitoraggio di laboratorio perché gli indici di anticoagulazione standard non variano in maniera sostanziale. Il dosaggio dell'eparina non frazionata è generalmente determinato usando il tempo parziale di tromboplastina attivata (aPTT), o l'activated clotting time, ACT. È generalmente accettato che alti livelli di ACT (> 400-600 s) sono associati ad un incremento del rischio emorragico durante la PTCA. La sicurezza di basse dosi di eparina durante procedure interventistiche è stata dimostrata in recenti studi. Le complicanze maggiori (complicanze fatali, by-pass in urgenza, ripetuta PTCA nelle 48 ore) non presentano una frequenza aumentata se viene utilizzato il bolo di 5000 UI di eparina UFH all'inizio della procedura. Secondo le linee guida nei pazienti che eseguono angioplastica e non ricevono inibitori della IIb/IIIa l'eparina dovrebbe essere somministrata durante procedura in modo da mantenere l'ACT tra 250-300 s con il metodo HemoTec, 300-500 s con il metodo Hemochron. È raccomandata la dose per peso corporeo. (70-100 UI/kg). Se non è stato raggiunto il target per l'ACT, si può utilizzare un ulteriore bolo (da 2000 a 5000 IU).

Eparina ed inibitori della GP IIb/IIIa. Il bolo di eparina dovrebbe essere ridotto a 50-70 IU/kg quando viene utilizzata terapia con inibitori della GP IIb/IIIa in modo da mantenere l'ACT < 300 sec durante angioplastica coronarica. Ciò ha consentito di ridurre il rischio emorragico associato all'uso degli inibitori della GP IIb/IIIa. L'infusione di eparina post-procedurale non è raccomandata durante infusione di inibitori della GP IIb/IIIa. Nei casi in cui è necessaria l'infusione simultanea di eparina UHF ed inibitori della GP IIb/IIIa è consigliabile mantenere i valori di aPTT non superiori a 2 volte il valore basale.

Quando è prevista la concomitante somministrazione di un inibitore della GP IIb/IIIa, le dosi di eparina devono essere controllate rigorosamente.

Bolo di eparina prima della PTCA (in aggiunta agli inibitori della GP IIb/IIIa)

Se l'ACT del paziente è inferiore a 200" prima dell'inizio della PTCA, dopo la puntura dell'arteria si dovrà somministrare un bolo di eparina secondo il seguente algoritmo:
ACT < 150 sec: somministrare: 70 U/kg
ACT 150-199 sec: somministrare: 50 U/kg

Tabella 4.38. Eparina non frazionata

Indicazioni	Formulazione	Controindicazioni	Effetti collaterali	Avvertenze	Precauzioni	Farmacocinetica
Angina instabile, IMA.	e.v.: fiale Eparina, Liquemin, Epsodar, Isoclar ecc. da 5000 o 25000 UI/5 ml.	Emorragia in atto. Grave trombo-citopenia.	Emorragie. Trombo-citopenie.	Monitorare aPTT ogni 6 ore cercando di raggiungere valori superiori di 1,5, 2 volte rispetto al controllo. Se disponibile utilizzare l'ACT, cercando di raggiungere valori superiori di 2-3 volte rispetto al controllo. In caso di sovradosaggio somministrare Protamina solfato (5 ml all'1% antagonizzano 1 ml di eparina).	Cautela in pazienti con patologie epato-renali, ipertensione arteriosa non controllata e nei pazienti scoagulati.	Eliminazione renale. e.v.: comparsa effetto: immediato; effetto max: immediato; durata effetto: circa 4 h.
Trombosi venosa profonda, tromboembolia polmonare.						
Embolia arteriosa periferica.						
Coagulazione intravasale disseminata.						
Procedure di PTCA/stenting						

La dose iniziale del bolo di eparina non dovrà superare i 7000 U.

L'ACT deve essere controllato almeno 2' dopo il bolo di eparina. Se l'ACT è < 200" si dovranno somministrare altri boli di eparina di 20 U/kg. **L'ACT comunque non deve essere > 300 sec.**

Durante PTCA (con inibitori)

L'ACT deve essere controllato ogni 30' (< 300). Se l'ACT è < 200" si dovranno somministrare altri boli di eparina di 20 U/kg. L'ACT deve essere controllato tre minuti dopo ogni bolo di eparina.

Dopo PTCA (con inibitori)

Dopo il completamento della procedura l'infusione di eparina deve essere interrotta e la cannula arteriosa rimossa prima possibile. Se in casi particolari bisogna prolungare la terapia eparinica, l'infusione iniziale dovrebbe essere di 7 UI/kg/h e comunque l'eparina dovrebbe essere sospesa almeno 2 ore prima della rimozione dell'introduttore (vedi paragrafo successivo).

Posologia generale ed orientativa dell'eparina non frazionata per via endovenosa (tab. 4.39): Dose iniziale: bolo di 1 ml da una fiala di 5 ml (5000 UI). Mantenimento: iniziare con 8-10 ml/h (800 UI se peso < 80 kg; 1000 UI/h se peso > 80 kg). Preparazione: 1 fiala (25000 UI) in 250 ml di SF (100 UI/ml), in pompa peristaltica. Controllare ogni 6 ore aPTT e modificare il dosaggio mantenendo i valori di aPTT tra 1,5 e 2,5 volte i valori di base.

Tabella 4.39. Dosaggio dell'eparina non frazionata e.v. basato sul peso corporeo

aPTT (sec.)	Variazione di dose (U/kg/h)	Azione aggiuntiva	aPTT successivo (h)
< 35 (< 1,2 volte il valore normale)	4	Bolo di 80 U/kg	6
35-45 (< 1,2-1,5 volte il valore normale)	0	Bolo di 40 U/kg	6
46-70 (1,5-2,3 volte il valore normale)	0	0	6
71-90 (2,3-3 volte il valore normale)	-2	0	6
> 90 (> 3 volte il valore normale)	-3	Stop all'infusione per 1 h	6

Da "Terapia antitrombotica" Linee guida commentate dell'American College of Chest Physicians (ACCP)

Posologia generale ed orientativa dell'eparina per via sottocutanea: dopo il carico iniziale ev, è possibile somministrare eparina mediante iniezione sottocutanea profonda di 10000 U ogni 8 h o 15000 U ogni 12 h. Tale via è equivalente alle altre nel trattamento della trombosi venosa profonda, tranne di quella prossimale.

Eparina nell'IMA: durante trombolisi con tPA la somministrazione immediata di bolo ev di eparina (4000 U) seguito da infusione (1000 U/h); è essenziale somministrare eparina per almeno 48 h per evitare riocclusioni. Utilizzando streptochinasi, l'aggiunta dell'eparina ev non è essenziale per l'efficacia del fibrinolitico 7. Utilizzando TNK si utilizza lo stesso dosaggio che per l'rTPA.

Eparina nell'angina instabile: ad un bolo di 5000 U ev segue l'infusione di 1000 U/h e, dopo 6 ore la dose è aggiustata in modo da mantenere l'aPTT a 1,5-2,5 volte il valore basale. Una dose media è 32000 U nelle 24 h. L'eparina può essere continuata per 5-6 giorni (7). Contemporaneamente è consigliata la somministrazione di aspirina.

Trattamento del tromboembolismo venoso: tre possibilità: infusione per via endovenosa; iniezione endovenosa intermittente; via sottocutanea. Tutte le modalità sembrano ugualmente efficaci.

4.9. Aminofilina (Aminomal, Tefamin)

L'aminofilina inibisce le fosfodiesterasi, aumenta l'AMPc ed è dotata di azione stimolante sul SNC e broncodilatatrice. A livello cardiaco ha effetti inotropi e cronotropi positivi che si traducono in un aumento della gittata cardiaca. Esercita un effetto diuretico in parte legato all'aumento del flusso ematico renale. Riduce i valori di pressione arteriosa (tab. 4.40).

Tabella 4.40. Aminofilina

Indicazioni	Formulazione	Controindicazioni	Effetti collaterali	Precauzioni	Farmacocinetica
Asma bronchiale.	e.v.: fiale Tefamin, Aminomal: 240 mg/10 ml.	Epilessia.	Cardiovascolari tachiaritmie, ipotensione, sincope.	Cautela nelle tachiaritmie.	Eliminazione renale.
Broncospasmo anche in corso di edema polmonare acuto.	i.m.: fiale Tefamin: 240 mg/1,5 ml Aminomal: 350 mg/2 ml.	Ulcera peptica in fase attiva. Infarto miocardico acuto. Ipotensione.	SNC cefalea, tremori, agitazione, convulsioni.	Cautela in pazienti con ipotensione.	e.v.: comparsa effetto: 30'; durata effetto: 30-60'.
Antagonizza il dipiridamolo e l'adenosina.	Tefamin, Aminomal cp da 200 mg; Aminomal R cp da 600 mg.		Gastrointestinali Nausea, vomito.		

Posologia: Dose iniziale: bolo di 5 mg/kg in 30'.

Preparazione: pompa siringa: 2 fl + 30 ml di soluzione fisiologica: 9.6 mg/ml.

Bolo Aminofilina in pompa siringa: velocità di infusione					
Peso	50	60	70	80	90
mg/kg	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h
5	52	62	73	83	94

Preparazione: pompa peristaltica: 2 fl + 80 ml di soluzione fisiologica: 4.8 mg/ml.

Bolo Aminofilina in pompa peristaltica: velocità di infusione					
Peso	50	60	70	80	90
mg/kg	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h
5	104	125	146	167	187

Posologia: mantenimento: 0.4 mg/kg/h; fumatori: 0.7 mg/kg/h; pazienti con cuore polmonare cronico o cirrosi epatica: 0.2 mg/kg/h.

Preparazione: pompa siringa: 2 fl + 30 ml di soluzione fisiologica: 9.6 mg/ml.

Mantenimento Aminofilina in pompa siringa: velocità di infusione

Mantenimento Aminofilina in pompa siringa: velocità di infusione					
Peso	50	60	70	80	90
mg/kg	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h
0.2	1	1.3	1.5	1.7	1.9
0.4	2.1	2.5	2.9	3.3	3.7
0.7	3.6	4.4	5.1	5.8	6.6

Preparazione: pompa peristaltica: 1 fl + 240 ml di soluzione fisiologica: 0.96 mg/ml.

Mantenimento Aminofilina in pompa peristaltica: velocità di infusione

Mantenimento Aminofilina in pompa peristaltica: velocità di infusione					
Peso	50	60	70	80	90
mg/kg	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h
0.2	10	13	15	17	19
0.4	21	25	29	33	37
0.7	36	44	51	58	66

4.10. Urapidil (Ebrantil fiale 2.5mg/5ml; 50mg/10 ml)

È un farmaco bloccante i recettori adrenergici α_1 -post-sinaptici, ma dotato anche di azione α_2 -mimetica periferica (con riduzione della liberazione noradrenergica a livello vascolare). Ha un effetto centrale come antagonista dei recettori serotoninergici presinaptici e riduttore del tono simpatico centrale, che probabilmente è responsabile dell'effetto sedativo. Le sue azioni combinate a livello centrale e periferico spiegano l'effetto vasodilatante non associato ad attivazione simpatica. Il farmaco non modifica il flusso renale, mentre sembra in grado di ridurre la pressione anche nel circolo polmonare. È farmaco antiipertensivo. Utilizzato nelle urgenze ed emergenze ipertensive laddove gli altri farmaci più comunemente usati non riescono ad ottenere un'opportuna riduzione dei valori pressori. Poiché non induce un aumento della pressione endocranica è utilizzato nell'eclampsia. Inoltre, l'assenza di interferenza con gli anestetici e col consumo miocardico di ossigeno ne ha promosso l'impiego nell'ipertensione intra e post-operatoria in cardiocirurgia (tab. 4.41).

Tabella 4.41. Urapidil

Indicazioni	Formulazione	Controindicazioni	Effetti collaterali	Precauzioni
Urgenze ed emergenze ipertensive	e.v.: fiale Ebrantil: 2.5 mg/5 ml; 50 mg/10 ml.	Stenosi aortica. Shunt artero-venosi.	Cardiovascolari aritmie, ipotensione. SNC cefalea, vertigini, agitazione, astenia.	In genere non è il primo farmaco antiipertensivo utilizzato, un improvviso abbassamento della PA può provocare bradicardia fino ad arresto cardiaco.

Posologia: Dose iniziale: bolo: 10-50 mg. Si può iniziare con 25 mg di Ebrantil (1 fiala). Se dopo 2 minuti non si hanno variazioni dei valori pressori ripetere il bolo di 25 mg (1 fiala). Se dopo 2 minuti non si ha riduzione dei valori pressori si può effettuare un'infusione endovenosa lenta di 50 mg di Ebrantil (1 fiala da 50 mg o 2 fiale da 25 mg).

Mantenimento: la concentrazione compatibile massima di ebrantil per ml è di 4 mg/ml. La soluzione per mantenere il valore di pressione arteriosa ottenuta con il bolo viene preparata come segue: per la *pompa peristaltica*: in 250 ml di soluzione fisiologica o glucosata al 5% si diluiscono 100 mg di ebrantil (4 fiale da 25 mg) in modo da ottenere: 0.4 mg/ml. In *pompa siringa*: 200 mg (8 fiale da 25 mg) in 50 ml di soluzione fisiologica (4 mg/ml).

Si può iniziare con un dosaggio di 6 mg (900 ml/h in pompa peristaltica e 90 ml/h in pompa siringa) in 1-2 minuti e poi ridurre in base alla risposta pressoria. Successivamente la stabilizzazione della pressione arteriosa può essere ottenuta con dosi notevolmente inferiori.

Il mantenimento può essere continuato per 7 giorni.

Emotrasfusione

Attualmente la terapia trasfusionale eritrocitaria viene effettuata quasi totalmente utilizzando unità di globuli rossi concentrati, è in riduzione, infatti, l'uso di unità di sangue in toto. Dal sangue in toto, per separazione del plasma si ottengono i globuli rossi concentrati che possono essere parzialmente deleucocizzati per sottrazione dello strato leuco-piastrinico (buffy-coat) o totalmente deleucocizzati mediante filtrazione. Questa preparazione trova indicazione nella prevenzione dell'immunizzazione leuco-piastrinica e nelle reazioni trasfusionali non emolitiche (tab. 5.1).

Tabella 5.1. Emocomponenti eritrocitari

Emocomponenti eritrocitari		
Componenti	Caratteristiche	Indicazione
Sangue in toto		Emorragia massiva
Globuli rossi concentrati	GR* con rimozione plasma + /- additivi	Grave anemia ipovolemica
Globuli rossi deleucocizzati	GR poveri, privi di leucociti	Prevenzione immunizzazione e reazioni non emolitiche
Globuli rossi lavati	GR** con rimozione prot ≤ 0.5 g/U	Prevenzione reazioni plasmatiche
Globuli rossi congelati	GR criopreservati	Prevenzione reazioni non emolitiche e scorte fenotipi rari

*globuli rossi. ** GR con rimozione di proteine plasmatiche sino ad ottenere una protidemia tot ≤ 0.5 g/U.

Dal sangue in toto è possibile separare plasma, crioprecipitato e concentrati piastrinici; questi ultimi possono essere poi filtrati e/o irradiati (tab. 5.2).

Tabella 5.2. Emocomponenti non eritrocitari

Emocomponenti non eritrocitari		
Componenti	Caratteristiche	Indicazione
Piastrine	Concentrati piastrinici $\geq 0.6 \times 10^{11}$ Aferesi piastriniche $\geq 3.5 \times 10^{11}$	Proflassi o trattamento emorragie da piastrinopenia e piastrinopatia
Granulociti	Granulociti $\geq 1.5 \times 10^{10}$	Infezioni localizzate
Plasma - pronto impiego - congelato	- fattori stabili - fattori stabili e labili	Ipprotidemie, coagulopatie
Crioprecipitato	Fibrinogeno FVIII-FXII-vWF	Carenze selettive

La severa anemia (emoglobina inferiore a 7.0) determina cambiamenti emodinamici e neuroormonali ed un inadeguato apporto di O₂ agli organi vitali. I cambiamenti emodinamici osservati in pazienti con anemia severa includono aumento del cardiac output, della frequenza cardiaca e dello stroke volume e riduzione delle resistenze vascolari sistemiche, della pressione arteriosa media. I cambiamenti neuroormonali includono l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, aumento della vasopressina e rilascio di noradrenalina. Livelli elevati di 2-3 difosfoglicerato riducono l'affinità dell'ossigeno per l'emoglobina ed aumentano l'estrazione tissutale di ossigeno. Tutte queste forme di adattamento sono mirate a correggere l'anemia. La maggior parte delle evidenze indicano che l'apporto di ossigeno al miocardio è conservato per valori di emoglobina superiori a 6-7 mg/dl e che la trasfusione di sangue nell'anemia lieve non migliora l'emodinamica o l'ossigenazione tissutale.

È riportata di seguito una tabella di compatibilità dei gruppi sanguigni (sistema AB0) (tab. 5.3).

Gruppo	Sistema ABO Compatibilità	
	Antigeni eritrocitari	Anticorpi nel siero
0	-	Anti A, anti B, anti AB.
A	A	Anti B
B	B	Anti A
AB	A e B	-

Il sistema RH dopo quello AB0 è il sistema gruppoematico che riveste maggiore interesse clinico. Fra gli antigeni Rh, l'antigene Rh₀ è fortemente immunogeno e determina con grande facilità la formazione di anticorpi specifici, i soggetti che lo possiedono (circa l'85% della razza caucasica) sono classificati come Rh positivi, mentre coloro che ne sono privi come Rh negativi.

PAZIENTE GRUPPO 0 + → può ricevere sangue da 0+ e da 0- e donare a gruppo A+, B+, AB+, 0+ (donatore universale).

PAZIENTE GRUPPO 0 - → può ricevere sangue da 0- e donare a gruppo A+/-, B+/-, AB+/-, 0+/- (donatore universale).

PAZIENTE GRUPPO A + → può ricevere sangue da A+/-, da 0+/- e donare a gruppo A+, AB+.

PAZIENTE GRUPPO A - → può ricevere sangue da A- e da 0- e donare a gruppo A+/-, AB+/-.

PAZIENTE GRUPPO B + → può ricevere sangue da B+/-, 0+/- e donare a gruppo B+, AB+.

PAZIENTE GRUPPO B - → può ricevere sangue da B- e da 0- e donare a gruppo B+/-, AB+/-.

PAZIENTE GRUPPO AB + → può ricevere sangue da A+/-, B+/-, 0+/-, AB+ e donare a gruppo AB+ (ricettore universale).

PAZIENTE GRUPPO AB - → può ricevere sangue da A-, B-, 0-, AB- e donare a gruppo AB +/- (ricettore universale).

Il gruppo 0 può essere donato a tutti i gruppi ma è meglio usarlo deplasmato per rimuovere gli anti-A e anti-B onde evitare donatori sensibilizzati con elevati livelli di anti-B o più frequentemente Anti-A che se donati ad un A o B possono creare discreti danni: lo stesso vale se si trasfondono piastrine di gruppo 0 ad un A o B: è sempre meglio deplasmarle.

Cardioversione elettrica

Presenta dei vantaggi rispetto alla terapia farmacologica. Quando è possibile un'accurata supervisione ed un controllo dei parametri vitali la cardioversione elettrica può ripristinare immediatamente e senza pericolo il ritmo sinusale³. È meno importante la diagnosi differenziale tra tachiaritmie sopraventricolari e ventricolari, essenziale, invece, nella terapia farmacologica. Interrompe le aritmie sostenute da un meccanismo di rientro quali le tachicardie reciprocanti associate alla sindrome di Wolff-Parkinson-White, il flutter e la fibrillazione atriale, le tachicardie da rientro nel nodo AV, la maggior parte delle tachicardie ventricolari, il flutter e la fibrillazione ventricolare. La cardioversione elettrica non appare indicata nelle tachicardie che si ritiene siano dovute a meccanismi di formazione dell'impulso (automatismo), come le parasistolie, alcune forme di tachicardia atriale, la tachicardia giunzionale AV non parossistica ed i ritmi accelerati idioventricolari³.

Indicazioni:

Ogni aritmia che determini ipotensione, insufficienza cardiaca congestizia o angina e non risponda rapidamente alla terapia medica, dovrebbe essere interrotta con la cardioversione elettrica³ (tab. 6.1).

Tabella 6.1. Fibrillazione atriale

Fibrillazione atriale ³	Controindicazioni
Indicazioni alla cardioversione elettrica	Pazienti con intossicazione digitalica.
FA sintomatica di durata inferiore a 12 mesi, in cui si ritiene che il ripristino del ritmo sinusale possa indurre effetti emodinamici favorevoli.	Pazienti anziani, asintomatici in cui la risposta ventricolare è controllata dalla terapia medica.
Pazienti con episodi embolici.	Pazienti con disfunzione sinusale o con aritmie sopraventricolari instabili, ad esempio pazienti con sindrome bradicardia-tachicardia, che finalmente sviluppano una FA persistente.
Persistenza di FA dopo rimozione delle cause precipitanti (es. dopo trattamento della tireotossicosi).	Pazienti che non traggono un effettivo vantaggio dal ripristino del ritmo sinusale che si converte nuovamente in FA dopo la cardioversione, nonostante la terapia medica.
Frequenza ventricolare rapida insensibile alla terapia.	Pazienti con atrio sinistro ingrandito e fibrillazione di lunga durata.
	Pazienti con sporadici episodi di FA che si converte spontaneamente in ritmo sinusale.
	Pazienti in cui la sistole meccanica atriale non si accompagna al ritorno dell'attività atriale elettrica.
	Fibrillazione atriale in presenza di blocco AV.
	Pazienti in cui è programmato a breve scadenza un intervento cardiocirurgico.
	Pazienti che non tollerano la terapia antiaritmica.

Flutter atriale: il rallentamento della frequenza ventricolare con la somministrazione di digitale od il tentativo di interrompere il flutter con la chinidina può risultare difficile, pertanto il trattamento elettrico sarebbe di scelta³.

Tachicardia sopraventricolare: la cardioversione elettrica può essere impiegata quando le manovre di stimolazione vagale e la terapia tradizionale (adenosina e verapamil) non sono riuscite ad interrompere la tachicardia o quando lo stato del paziente indica che solo un rapido ripristino del ritmo sinusale può evitare un rapido deterioramento delle condizioni emodinamiche od elettrofisiologiche di una tachicardia³.

Tachicardia ventricolare: l'indicazione alla cardioversione elettrica proviene dai danni emodinamici ed elettrofisiologici che possono derivare dall'aritmia.

Le condizioni emodinamiche del paziente, di solito migliorano. Raramente si osservano complicanze quali ipotensione, riduzione della gittata cardiaca od insufficienza cardiaca congestizia dopo lo shock elettrico³.

6.1. Complicanze

Le aritmie indotte dallo shock sono generalmente secondarie ad una inadeguata sincronizzazione: la scarica elettrica viene cioè liberata sul segmento ST o sull'onda T. Occasionalmente uno shock anche ben sincronizzato può indurre FV. Sono stati osservati episodi embolici nell'1-3% dei pazienti in cui è stato ristabilito il ritmo sinusale. Una terapia anticoagulante per 2-3 settimane prima della cardioversione può essere indicata in pazienti in cui l'aritmia dura più di 2-3 giorni ed in assenza di controindicazioni³¹. Soprattutto nei casi ad alto rischio per lo sviluppo di emboli come stenosi mitralica e fibrillazione atriale di recente insorgenza, storia recente di embolie, valvole artificiali, dilatazione atriale, insufficienza cardiaca congestizia. *La terapia anticoagulante con warfarin è consigliata per alcune settimane dopo la cardioversione.* È importante sottolineare che la dimostrazione dell'assenza di trombi nell'atrio ed auricola sinistra mediante ecotransesofageo, non esclude la possibilità di embolie dopo la cardioversione della FA³.

6.2. Tecnica della cardioversione elettrica

Prima della cardioversione elettrica dovrebbe essere eseguito un accurato esame clinico, la palpazione di tutti i polsi ed un ECG a 12 derivazioni. È importante avere i dati di emogasanalisi e valori di elettroliti sierici. Non è indicata la sospensione della digitali in pazienti in cui non c'è evidenza di tossicità digitalica. La somministrazione di farmaci antiaritmici come mantenimento da due a tre giorni prima della cardioversione elettrica in pazienti con FA, può ripristinare il ritmo sinusale e può aiutare a prevenire la ricorrenza di FA una volta che il ritmo sinusale sia stato stabilito³¹. Si utilizzano piastre autoadesive applicate nelle posizioni standard all'apice e al torace anteriormente o posteriormente del diametro di 8-9 cm, fino a 12-13 cm. Lo shock elettrico, sincronizzato (emesso cioè in sincronismo con il complesso QRS), viene utilizzato per tutte le car-

dioversioni eccetto le tachiaritmie a frequenza ventricolare molto rapida quali il flutter o la FV³¹. Ad esclusione della FA, una erogazione di 25-50 J può interrompere la maggior parte delle tachicardie sopraventricolari. Se inefficace, può essere praticata una seconda scarica con maggiore energia. La FA dovrebbe essere trattata con una scarica iniziale compresa tra 50-100 J. Durante la cardioversione di elezione è consigliata la somministrazione di un barbiturico a breve durata d'azione o un sedativo quali diazepam o midazolam³. Deve essere a disposizione un medico esperto nelle manovre di intubazione oro-tracheale, deve essere predisposta una linea venosa e devono essere utilizzabili tutti i dispositivi per una rianimazione d'emergenza. Ossigeno al 100% può essere somministrato 5-15 minuti prima della cardioversione e per tutta la durata dell'intervento. Nei periodi di sedazione può essere necessaria una ventilazione manuale³¹.

Il ripristino del ritmo sinusale in calo di FA può essere ottenuto mediante shock monofasico (DC shock di 200, 300 fino a 360 J) o shock bifasico (shock con forma di onda bifasica troncata esponenziale con compensazione della tensione e della durata per l'impedenza del paziente; viene erogato a 70, 125, fino a 175 J).

Nella maggior parte degli studi (G. Neri et al., Ital Heart J 2001) la cardioversione elettrica con shock bifasico richiede una significativa minor quantità di energia ed è più efficace rispetto allo shock monofasico.

Le possibili spiegazioni della minore soglia di defibrillazione sono rappresentate principalmente da una bassa impedenza della seconda fase dello shock, dalla grande ampiezza di voltaggio tra prima e seconda fase, e dal ripristino dell'attività dei canali del sodio ad opera della prima fase che migliora l'efficacia della seconda.

Defibrillazione

È l'uso terapeutico della corrente elettrica somministrata in grande quantità in un brevissimo periodo di tempo. Lo shock causato dalla defibrillazione determina una temporanea depolarizzazione permettendo così di riprendere una depolarizzazione ed una successiva contrazione più coordinata. Fisiologicamente, lo shock depolarizza il miocardio ponendo fine alla fibrillazione ventricolare o ad altre aritmie con conseguente ripristino della normale attività elettrica³¹. La defibrillazione deve essere effettuata più precocemente possibile:

- Il ritmo che compare più frequentemente nelle fasi iniziali dell'arresto cardiaco improvviso è rappresentato dalla fibrillazione ventricolare (FV).
- L'unico trattamento efficace per la FV è la defibrillazione elettrica.
- Le probabilità di successo della defibrillazione elettrica diminuiscono velocemente con il passare del tempo.
- La FV tende a divenire asistolica nel giro di qualche minuto.

Nell'attesa della defibrillazione deve essere praticata la rianimazione cardiopolmonare per preservare le funzioni cardiache ed encefaliche.

I defibrillatori automatici esterni vengono collegati al paziente tramite piastre adesive collegate a cavi flessibili. Dispongono di un sistema di rivelazione basato su un microprocessore in grado di analizzare il ritmo. Una scarica di defibrillazione determina il passaggio di un largo flusso di elettroni attraverso il cuore in un breve lasso di tempo. Il flusso di elettroni è chiamato *corrente* e viene misurato in *ampere*. La pressione che spinge questo flusso di elettroni è rappresentata dal potenziale elettrico e viene misurato in *volt*. Il potenziale elettrico (in volt) per la corrente (ampere) corrisponde alla potenza misurata in *watt*. Un watt rappresenta la potenza prodotta da una corrente di un ampere che passa con una pressione di un volt. Questa potenza mantenuta per un certo tempo (secondi) determina l'energia totale (*joule*). Il flusso di corrente è determinato dall'energia scelta (*joule*) e dall'impedenza transtoracica (ohm) o resistenza al flusso di corrente. L'impedenza toracica è determinata da molteplici fattori: l'energia selezionata, la dimensione degli elettrodi, la pressione elettrodi-torace.

È importante che venga utilizzato tra le piastre ed il torace un gel o una pasta apposta per ridurre l'impedenza. La dimensione degli elettrodi è in generale 8,5-12 cm di diametro. La posizione per gli elettrodi consigliata è quella sterno-apicale. L'elettrodo sternale viene posizionato alla destra della porzione superiore dello sterno, sotto la clavicola, mentre l'elettrodo apicale viene posizionato alla sinistra del capezzolo, con il centro dell'elettrodo a livello della linea ascellare media. Le piastre devono essere applicate con una forte pressione a livello toracico e mantenute ben ferme per tutto il tempo della scarica. L'energia raccomandata per il primo shock nella defibrillazione è di 200 J.

Il livello di energia appropriato per il secondo shock è tra 200 e 300 J. Nel caso in cui le prime due scariche non siano risultati efficaci, il terzo shock dovrebbe essere di 360 J. Quando le tre scariche ripetute rapidamente non sono efficaci è necessario continuare la rianimazione, somministrare adrenalina e ripetere gli shock. L'energia richiesta per la conversione di una tachicardia ventricolare (VT) dipende dalle caratteristiche morfologiche e dalla frequenza delle aritmie. La TV monomorfa risponde agli shock iniziando con un'energia di 100 J. La TV polimorfa si comporta come una FV e va trattata come quest'ultima³¹.

7.1. Cardioversione sincronizzata

La sincronizzazione della scarica riduce le possibilità che lo shock induca una FV, evenienza possibile se l'energia elettrica giunge nel periodo refrattario dell'attività elettrica cardiaca. La sincronizzazione è quindi raccomandata per la tachicardia sopraventricolare, la fibrillazione atriale ed il flutter atriale. In alcuni pazienti la sincronizzazione nella TV è difficile e fuorviante, a causa delle caratteristiche dell'aritmia. Il paziente con TV che sia senza polso e incosciente deve ricevere immediatamente una defibrillazione non sincronizzata. Oltre tutto può essere difficile erogare scariche sincronizzate ad un paziente che presenti una TV a complessi larghi o rapidi. Nel caso in cui una scarica sincronizzata provochi una FV, bisogna erogare una seconda scarica non sincronizzata³¹.

7.2. Asistolia

Non c'è evidenza che il tentativo di "defibrillare" un'asistolia sia vantaggioso. L'asistolia non deve essere defibrillata di routine, secondo il razionale che non è possibile "peggiore un'asistolia"³¹. L'utilizzo empirico dello shock nell'asistolia può inibire la ripresa dell'attività elettrica spontanea del cuore ed eliminare qualunque possibilità di recupero. Tuttavia una FV in alcuni casi può presentare grandi voltaggi in alcune derivazioni e piccole ondulazioni in altre. Questo aspetto potrebbe, in alcune derivazioni, mimare un'asistolia.

7.3. Procedura di defibrillazione

Si possono seguire queste indicazioni:

- Posizionare il paziente in un ambiente sicuro, lontano da fonti di acqua o da superfici metalliche.
- Accendere il defibrillatore.
- Applicare il materiale conduttore alle piastre (gel).
- Selezionare il livello di energia; per lo shock iniziale nella FV si raccomandano 200 J.
- Caricare il condensatore.
- Assicurarsi del corretto posizionamento degli elettrodi sulla parete toracica: la posizione standard è quella apice-parasternale destra alta. Quando vengono utilizzate piastre da im-

pugnare bisogna applicare una forte pressione su ciascuna di esse. Non appoggiarsi alle piastre perché possono scivolare. Assicurarsi che non ci sia un ponte di materiale conduttore tra le piastre, in quanto la corrente potrebbe seguire questa via di conduzione a bassa resistenza lungo la parete toracica, "mancando" il cuore. Rimuovere i cerotti utilizzati per la terapia per via transdermica.

- Assicurarsi che il personale non venga in contatto né direttamente, né indirettamente con il paziente. Se è in atto la respirazione con pallone-maschera o con tubo endotracheale, il soccorritore deve temporaneamente sospenderla. Non è necessario disconnettere il pallone dal tubo se il tubo è ben collegato.
- Erogare la scarica elettrica premendo contemporaneamente entrambi i pulsanti di scarica.

7.4. Situazioni particolari³¹

Defibrillazione di pazienti con defibrillatore automatico impiantabile (ICD)

I pazienti con ICD sono ad alto rischio per FV. Bisogna, in caso di assistenza ad un paziente simile, avere alcuni accorgimenti:

- Se l'ICD scarica il soccorritore mentre sta scaricando la vittima, il soccorritore può avvertire la scossa, ma la situazione non è pericolosa (è come toccare una spina elettrica).
- Gli ICD sono protetti dal danneggiamento provocato dalla defibrillazione transtoracica convenzionale, ma richiedono un immediato controllo dopo un'eventuale defibrillazione esterna.
- Gli ICD utilizzano generalmente degli elettrodi adesivi che coprono parte della superficie epicardica. Questo può determinare una riduzione della corrente transtoracica durante gli shock transtoracici. Quindi se scariche transtoraciche di 360 J non determinano la defibrillazione in un paziente portatore di ICD, è necessario cambiare immediatamente la posizione degli elettrodi (ad es. passare dalla posizione antero-apicale a quella antero-posteriore) e ripetere le scariche transtoraciche.

Pugno precordiale

Si può utilizzare per convertire una TV. Le evidenze sull'efficacia di questa manovra sono variabili dall'11% al 25% dei casi. È utilizzato anche in caso di FV, seppure in un numero molto limitato di casi. A volte può essere deleterio determinando la conversione di una TV ad un ritmo più temibile come una TV ad elevata frequenza, una FV un'asistolia od una dissociazione elettromeccanica³¹.

Algoritmo di trattamento con defibrillatore automatico esterno³¹

- ABC (perietà delle vie aeree, garantire la ventilazione, effettuare massaggio cardiaco) se il polso è assente.
- Eseguire la rianimazione cardio-polmonare fino al collegamento del defibrillatore.

- Premere il tasto analisi.
- Defibrillare fino a tre volte se necessario per FV, TV persistente (200, 300, 360 J).
- Controllare il polso (tab. 7.1).

Tabella 7.1.

Presenza di polso	Assenza di polso
<ol style="list-style-type: none"> 1. Ritorno alla circolazione spontanea. 2. Valutare i segni vitali. 3. Mantenere pervie le vie aeree. 4. Sostenere la respirazione. 5. Somministrare farmaci adeguati per PA, FC e ritmo cardiaco. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. CPR per 1 minuto 2. Controllare il polso 3. Defibrillare fino a 360 J. Ripetere 3 volte. 4. CPR per 1 minuto. 5. Controllare il polso, se assente 6. Ripetere serie di 3 shock fino a 360 J. 7. Se dopo 9 scariche la FV persiste, ripetere serie di 3 scariche intervallate da 1 minuto di CPR, erogare comunque fino a che la FV scompare o il paziente passa ad un ritmo di perfusione.

Pacing temporaneo

I pacemaker (PM) vengono classificati utilizzando un codice di identificazione a cinque lettere, le prime tre corrispondono alle funzioni anti-bradicardia, la quarta alla programmabilità del PM definita “rate responsiveness”, la capacità cioè del PM di modificare la frequenza di stimolazione in base all’attività svolta dall’individuo, la quinta alla funzione anti-tachicardia. La prima lettera si riferisce alla *camera del cuore stimolata* (V: ventricolo, A: atrio, D: sia atrio che ventricolo); la seconda *alla camera in cui avviene il rilevamento dell’attività elettrica sponanea del cuore* del paziente (sensing); la terza *la risposta al sensing di un segnale elettrico* (I: inibizione da parte di un evento sentito, il PM emette un impulso sincronizzato su un segnale sentito T: sincronizzazione (triggering) da parte di un evento sentito, D: entrambe le precedenti, O: né inibito né sincronizzato). La quarta e la quinta lettera sono disponibili per funzioni aggiunte, vengono raramente utilizzate nella pratica clinica tranne la R che identifica un generatore a frequenza variabile (rate adaptive) sotto la guida di un sensore, il PM è cioè capace di aumentare la frequenza quando l’attività del paziente aumenta, grazie all’aiuto di sensori in base alle necessità fisiche di quel momento³.

L’elettrostimolazione cardiaca è utilizzata per trattare pazienti con bradi o tachiaritmie ed è definita: temporanea, quando l’aritmia da trattare è transitoria; permanente, quando l’aritmia è cronica o ha la possibilità di recidivare.

La stimolazione temporanea può avvenire per varie vie:

- *Stimolazione transvenosa.*
Si introduce l’elettrocattetero mediante puntura della vena giugulare interna, succlavia o femorale. È utile il controllo radioscopico. Per il pacing atriale si posiziona un catetere in atrio destro. La stimolazione sequenziale atrio-ventricolare richiede il posizionamento di due cateteri.
- *Stimolazione transesofagea.*
Sfrutta il sensing atriale derivato da un elettrodo posizionato in esofago. Può essere utile nel trattamento di una bradicardia o arresto sinusale, per indurre od interrompere alcune aritmie sopraventricolari e per eseguire la soppressione in over drive di alcune tachiaritmie ventricolari.
- *Stimolazione transcutanea.*
È utilizzata per il trattamento in urgenza dell’asistolia o di una grave bradicardia e prevede l’impiego di elettrodi con ampia superficie ed elevata impedenza, sulla parete toracica anteriore e posteriore mediante i quali si possono erogare stimoli di lunga

Tabella 8.1. Pacing-makers

	Modalità di stimolazione secondo il codice internazionale ³
VDD	Pacing ventricolare, asincrono.
VVI	Pacing ventricolare inibito dal sensing in ventricolo. È una modalità utilizzata da un PM monocamerale che rileva l'attività elettrica spontanea ed eroga i propri stimoli a livello del ventricolo destro. Se il PM registra un evento ventricolare spontaneo si inibisce e non stimola; se la contrario, non rileva un'attività spontanea alla frequenza minima programmata, eroga uno stimolo ventricolare. La temporizzazione dei cicli di questo tipo di PM è caratterizzato dal fatto che dopo un QRS spontaneo o stimolato, inizia un periodo di refrattarietà assoluta del PM, definito periodo refrattario del ventricolo (VRP) durante il quale qualsiasi evento ventricolare spontaneo verrà ignorato e non sarà in grado di resettare il ciclo ventricolare del PM.
VVIR	Simile al precedente con modulazione della frequenza.
AOD	Pacing atriale, asincrono.
AAI	Pacing atriale, inibito dal sensing in atrio. La camera "sentita" e stimolata è l'atrio. Anche in questa modalità un evento atriale sentito o stimolato inizia un periodo refrattario atriale durante il quale il PM ignora gli eventi spontanei rilevati.
AAIR	Simile al precedente con modulazione della frequenza.
VDD	Pacing ventricolare, triggerato dal sensing in atrio ed inibito dal sensing in ventricolo.
DVI	Pacing atriale, inibito dal sensing in ventricolo; pacing ventricolare inibito dal sensing in ventricolo. Il suo corretto funzionamento prevede la stimolazione sia in atrio che in ventricolo ma il sensing solo in ventricolo; il PM è inibito solo da una attività ventricolare rilevata ma ignora tutto ciò che accade in atrio (modalità di stimolazione rara).
DDD	Pacing atriale, inibito dal sensing in atrio o in ventricolo; pacing ventricolare triggerato dal sensing atriale ed inibito dal sensing del ventricolo. Entrambe le camere sono sentite e stimolate e gli eventi rilevati determinano la risposta del PM. Il ciclo totale del PM è l'insieme della frequenza minima limite, dell'intervallo AV, del periodo refrattario del ventricolo e del periodo di refrattarietà atriale post-ventricolare (PVARP). Il PVARP è definito come il periodo, dopo un evento ventricolare sentito o stimolato, durante il quale il circuito di sensing atriale è refrattario: ogni evento atriale spontaneo che cade nel PVARP non sarà sentito dal canale atriale. Se invece una P cade fuori dal PVARP ed è sentita, non ci sarà alcun pacing atriale alla fine dell'intervallo VA ed il successivo pacing ventricolare non ci sarà fino a quando non verrà completato l'intervallo AV. L'intervallo tra un evento stimolato o sentito ventricolare ed un battito atriale stimolato è chiamato intervallo VA. L'intervallo AV parte invece da un evento stimolato o sentito atriale fino ad un evento stimolato ventricolare. Un evento atriale che cade dopo un PVARP ma prima del completamento del VA interrompe questo intervallo facendo cominciare l'AV con il risultato che ad una onda P segue un QRS stimolato P sincro (modalità più frequente).
DDDR	Simile al precedente con l'aggiunta della modulazione di frequenza.
PM	Capaci di stimolare sia in ventricolo destro che sinistro (tramite un terzo catetere
Biventricolari	introdotta in un ramo del seno coronarico). La loro funzione si basa sul tentativo di stimolare quanto più fisiologicamente possibile cuori che hanno perso la sincronizzazione tra i due ventricoli: da un punto di vista tecnico possono essere sia bicamerale-biventricolari che monocamerale (VVJ)-biventricolari nel caso in pazienti con FA. Il QRS ha una morfologia ed un asse differenti da quelli del tradizionale pacing ventricolare destro, con un QRS più stretto rispetto al basale. Sono utilizzati nella terapia dello scompenso con BBSn.

durata (da 20 a 40 msec) e di elevata intensità (da 50 a 100 mA). Alcuni pazienti non tollerano la stimolazione transcutanea a causa del dolore derivante dalla stimolazione dei muscoli scheletrici, nonostante la somministrazione di analgesici. Il pacing transcutaneo può essere preso in considerazione quando quello transvenoso è controindicato ed evita alcune delle possibili complicanze ad esso associate quali infezioni, flebiti, trombosi venose, perforazioni del ventricolo destro.

Indicazioni

È indicata, in via profilattica, nei pazienti ad elevato rischio di blocco AV di III grado, in quelli con grave disfunzione del nodo del seno o asistolia in corso di IMA dopo cardiocirurgia, durante cateterismo cardiaco e, occasionalmente, prima dell'impianto o sostituzione di un PM permanente. La stimolazione è anche indicata quando una bradicardia temporanea sintomatica è responsabile di conseguenze emodinamiche o elettrofisiologiche, come nell'IMA, nell'iperkaliemia, nell'intossicazione da farmaci, nella tachicardia ventricolare dipendente dalla bradicardia, prima dell'impianto di un PM permanente in pazienti con instabilità del ritmo ed in miocarditi. Può essere impiegato per interrompere aritmie come il flutter atriale, le tachicardie da rientro intranodali ed atrioventricolari e la tachicardia ventricolare sostenuta. La FA, la FV e le TV ad alta frequenza non possono essere trattati con la stimolazione temporanea³.

• Infarto miocardico inferiore.

Il blocco è quasi sempre atrio-ventricolare ed è quasi sempre benigno. La maggior parte dei pazienti *emodinamicamente stabili* con blocco AV di 2° e di 3° a frequenza ventricolare di 40-45 BPM, possono non richiedere il pacing, ma è necessario un monitoraggio continuo. In presenza, invece, di blocco AV di 2° o 3° grado con frequenza ventricolare bassa, ipotensione, segni di ipoperfusione o scompenso è indicato il pacing³.

• Infarto del ventricolo destro.

Causa un'acuta riduzione della distensibilità diastolica, per cui il ventricolo destro diventa maggiormente dipendente dal precarico e si comporta più o meno come una camera passiva nei riguardi della pompa atriale. Può essere presente ipotensione e shock dovuti in parte, od interamente, al blocco AV ed alla perdita del sincronismo AV. Il pacing, ristabilendo la coordinazione AV può determinare un notevole miglioramento delle condizioni emodinamiche³.

• Infarto miocardico anteriore.

La comparsa di un blocco AV di 2° tipo II o di un blocco di 3° è un'indicazione al pacing temporaneo. La comparsa del blocco è correlata ad una mortalità elevata, perché questi disturbi di conduzione in un IMA anteriore indicano un infarto molto più ampio. L'elettrostimolazione profilattica è indicata anche nell'IMA anteriore con nuova comparsa di blocco di branca destra (BBdx) associato a deviazione assia-

le destra (emiblocco posteriore sinistro), in presenza di blocco di branca sinistro (BBsx) con blocco AV di 1° od in presenza di blocco di branca alternante. Tutte queste situazioni possono infatti sfociare verso un blocco AV di 3°. Non richiedono, invece, pacing il BBsx o BBdx preesistente, il blocco AV a QRS stretto di origine vagale. Più controverso è il ruolo del pacing in presenza di BBdx con asse normale o di BBsx con intervallo PR normale. Quando nel contesto dell'IMA anteriore, si attua una stimolazione profilattica, il PM deve essere spento finché non è necessario, per evitare episodi di FV, che può essere scatenata dalla caduta dello stimolo nel periodo vulnerabile, qualora il PM non venga appropriatamente inibito dall'attività ventricolare spontanea. Inoltre, il pacing ventricolare continuo può scatenare la comparsa di un blocco transitorio di 2° o 3° che potrebbe essere indicazione alla stimolazione permanente³.

Contropulsazione aortica

Il pallone per contropulsazione aortica (Intra Aortic Balloon Pumping IABP) è un apparecchio intravascolare costituito da un catetere a palloncino e da una consolle. Il pallone si gonfia durante la diastole, disloca il sangue dall'aorta discendente e, quando si sgonfia, prima dell'inizio della sistole, crea uno spazio vuoto in aorta. Questo spazio vuoto determina una riduzione del post-carico del ventricolo sinistro. Lo scopo principale è quello di stabilizzare la pressione arteriosa media, incrementare la perfusione miocardica e ridurre la richiesta miocardica di ossigeno riducendo il lavoro cardiaco²². L'innescò al funzionamento del dispositivo IABP è rappresentato dall'onda R all'ECG. Lo sgonfiaggio del pallone, subito prima della sistole (subito prima dell'apertura della valvola aortica) determina una caduta della pressione arteriosa sistolica ed il suo gonfiaggio, in diastole (dopo la chiusura della valvola aortica che viene identificata dall'ondata dicrota), determina un aumento della PA diastolica. La pressione arteriosa media, quindi, aumenta. La pressione telediastolica del ventricolo sinistro diminuisce durante la contropulsazione, mentre la gittata e la frazione di eiezione rimangono invariate o incrementano. Grazie alla riduzione del post-carico il lavoro del ventricolo sinistro si riduce, così come il consumo miocardico di O₂. Il gonfiaggio del pallone, durante la diastole, causa una risalita della pressione intraaortica ed un gradiente di perfusione coronarica. L'aumento della PA media e della perfusione degli organi periferici, rappresenta probabilmente un importante contributo al miglioramento delle condizioni generali dei pazienti con compromissione emodinamica, come nei casi di shock cardiogeno³.

Tecnica di introduzione

L'esame fisico del paziente deve includere la palpazione dei principali polsi arteriosi dell'arto inferiore: l'arteria femorale comune, poplitea, dorsale del piede, tibiale posteriore. Con la tecnica di Seldinger viene incannulata l'arteria femorale comune. Un approccio adeguato è essenziale; infatti, l'inserimento del pallone al di sopra del legamento inguinale può causare un'emorragia retroperitoneale incontrollata e l'incannulazione dell'arteria femorale superficiale aumenta il rischio di complicanze vascolari. Attraverso il Seldinger viene fatto avanzare un filo guida a forma di J fino a livello dell'aorta discendente. Può essere inserito un introduttore (non sempre richiesto) da 8 o 9,5 French. Viene scelta la misura appropriata del contropulsatore (25 cc per i pazienti con altezza inferiore a 152 cm, 34 cc per 152-163 cm, 40 cc per 163-183 cm e 50 cc per pazienti con altezza maggiore di 183 cm) ed il catetere viene fatto avanzare lungo il filo

guida fino al suo *posizionamento in aorta discendente appena dopo l'origine dell'arteria succlavia sinistra*. Una volta posizionato correttamente il pallone, viene rimosso il filo guida e viene aspirato il lume al fine di rimuovere aria o coaguli ematici. A questo punto il pallone viene connesso con la consolle e tutta l'aria viene rimossa dal sistema. Il gas impiegato è l'elio e la sua viscosità consente un rapido gonfiaggio e sgonfiaggio del pallone, il che facilita la contropulsazione nei pazienti con tachiaritmia².

Il catetere contropulsatore e l'introduttore arterioso dovrebbero essere fissati alla cute in una posizione sicura tramite sutura in due punti diversi.

In via alternativa il catetere per contropulsazione può essere inserito nell'arteria femorale usando la tecnica a cielo aperto o può essere inserito durante intervento cardiologico direttamente nell'aorta discendente o nell'arco.

Terapia anticoagulante nella fase acuta

Finché il contropulsatore rimane in sede dovrebbe essere somministrata un'adeguata terapia anticoagulante con eparina non frazionata od eparina a basso peso molecolare³.

Il massimo grado di assistenza al contropulsatore viene ottenuto quando ogni singolo ciclo cardiaco viene potenziato meccanicamente (rapporto di assistenza 1:1). Un rapporto di assistenza più basso (1:2, 1:3) può essere utilizzato per permettere un appropriato passaggio dei gas dalla consolle al pallone, così da consentire una migliore assistenza del pallone in rapporto alle condizioni emodinamiche.

Svezamento dal contropulsatore

Una volta che sia avvenuta la stabilizzazione cardiocircolatoria si può iniziare lo svezamento. Quello basato sulla frequenza è il metodo più comune, ma viene anche utilizzato lo svezamento basato sul volume. Nel primo caso una riduzione graduale del rapporto di assistenza da 1:1 a 1:2 a 1:3 viene utilizzato per diverse ore monitorando continuamente i parametri emodinamici. Tipicamente se un paziente tollera bene un rapporto di assistenza 1:3, il dispositivo IABP può essere rimosso con sicurezza. Nel metodo di svezamento basato sul volume, il volume del pallone viene gradualmente ridotto così che durante ogni ciclo cardiaco viene ottenuto un minore incremento di volume del pallone ed il cuore diviene gradualmente sempre più responsabile del suo carico di lavoro³.

Tecnica di rimozione

Il gonfiaggio del pallone viene sospeso dalla consolle, il pallone viene aspirato per essere sicuri che sia completamente sgonfio, quindi lo si ritira dall'introduttore fino a che non si incontra una resistenza (dovuta al contatto del pallone con l'introduttore se presente). A questo punto si ritirano contemporaneamente pallone ed introduttore. L'arteria femorale, distalmente alla sede di puntura viene compressa manualmente. Si permette così, l'espulsione di sangue dalla sede dell'introduttore per una o due sistoli

per fare uscire ogni frammento trombotico dallo spazio vascolare. Quindi si comprime manualmente sulla sede di introduzione per circa 30'²².

Indicazioni

Shock cardiogeno

Lo shock cardiogeno refrattario al trattamento medico convezionale conseguente ad IMA presenterà un miglioramento emodinamico. I pazienti che in seguito ad IMA vanno incontro a complicanze meccaniche sono trattati in modo ottimale con l'IABP, un catetere cardiaco urgente ed un intervento chirurgico immediato. L'IABP ridurrà lo shunt sinistro-destro mantenendo la perfusione coronarica nei pazienti con *difetto interventricolare post-infartuale*. La prognosi in questo caso è legata all'elevata mortalità chirurgica³.

Lo shock cardiogeno refrattario post-operatorio è da mettersi in relazione all'insufficienza ventricolare sinistra pre-operatoria, all'inadeguata protezione miocardica, ad un IMA intraoperatorio, a tempi di circolazione extracorporea prolungati o difficoltà tecniche intraoperatorie.

Pazienti in lista per trapianto cardiaco

Pazienti che vanno in scempenso emodinamico prima che venga disponibile il donatore di cuore, si giovano dell'IABP³.

Angina instabile

Le linee guida raccomandano l'utilizzo dell'IABP in pazienti con sintomatologia ischemica che non rispondono ad una terapia medica aggressiva. La terapia con IABP può essere intrapresa sia dopo cateterismo cardiaco in relazione alla situazione clinica del paziente ed alla previsione di un ritardo dell'intervento³.

PTCA ad alto rischio

Comprende pazienti con severa disfunzione ventricolare sinistra (FE < 30%), età avanzata (> 70 anni), precedente by-pass aorto-coronarico, patologia multivasale, sindromi coronariche instabili, instabilità emodinamica. In aggiunta i pazienti che vanno incontro a PTCA del tronco comune possono giovare del supporto emodinamico offerto dal contropulsatore.

Cardiologia

Il contropulsatore è stato tradizionalmente usato dai cardiocirurghi quando si presentavano difficoltà per lo svezamento dei pazienti dalla circolazione extracorporea.

Attualmente studi retrospettivi hanno dimostrato che in presenza di bassa FE, angina instabile e stenosi del tronco comune i pazienti con IABP presentavano un miglioramento del quadro emodinamico nel periodo postoperatorio.

Aritmie maligne

I pazienti con aritmie minacciose per la vita scatenate da una sottostante cardiopatia ischemica si possono giovare del posizionamento del contropulsatore.

Controindicazioni³

L'utilizzo dell'IABP è controindicato nelle sottoelencate situazioni:

- dissezione aortica.
 - insufficienza aortica severa.
 - aneurisma dell'aorta addominale.
 - severa malattia calcifica aorto-iliaca o dell'arteria femorale.
- Le ultime due condizioni sono controindicazioni all'inserimento del pallone per via femorale.

Complicanze

- **Ischemia dell'arto.** Si verifica nel 5-19% dei pazienti. In questo caso la rimozione del catetere deve essere immediata. Un'ischemia persistente anche dopo la rimozione del catetere, richiede un' esplorazione immediata dell'arteria femorale ed eventualmente tromboembolectomia. Il controllo angiografico durante introduzione del catetere ha ridotto la frequenza di questa complicanza.
- **Dissezione aortica.** Si verifica in meno del 5% dei pazienti, tuttavia la maggior parte dei pazienti che va incontro a questa complicanza non sopravvive.
- **Perforazione o lacerazione aorto-iliaca ed infezioni profonde della ferita.** Si verificano nel 4-17% dei pazienti.
- **Complicanze minori.** Comprendono il sanguinamento dalla sede di introduzione, infezioni superficiali della ferita, scomparsa asintomatica del polso periferico, linfocele.

Equilibrio idroelettrolitico

10.1. Iposodiemia

Indica una diluizione dei liquidi corporei da un eccesso di acqua assoluto o relativo al contenuto globale di soluti (tab. 10.1).

Tabella 10.1. Iposodiemia

Cause principali di iposodiemia	
<i>Abnorme introito di acqua</i>	
a. Iposodiemia iatrogena	La causa più frequente è l'abnorme somministrazione ev di acqua (es soluzioni glucosate) soprattutto in pazienti con insufficienza renale cronica, per la ridotta capacità di eliminare un carico idrico. Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico che hanno perso molti liquidi: intraoperatori e corretto somministrare soluzioni saline.
b. Iposodiemia da polidipsia	Si può verificare in pazienti con turbe psichiche o con diabete insipido.
<i>Difettosa diluizione urinaria</i>	
a. Iposodiemia da grave deplezione salina	In pazienti con grave ipovolemia e deplezione marcata del volume extracellulare (VEC) è presente un'inappropriata secrezione di ADH, questo comporta un aumento del riassorbimento tubulare di acqua, una contrazione della diuresi e l'aumento della sensazione della sete. In questo caso si può procedere all'infusione ev di salina isotonica (0,9%).
b. Iposodiemia associata a sindromi edemigene	In casi di pazienti con sindrome nefrosica, cirrosi epatica o scompenso cardiaco. Il meccanismo patogenetico è simile al precedente ma il VEC è normale, mentre il volume plasmatico può essere ridotto, per l'ipoproteinemia.
c. Iposodiemia da diuretici	I meccanismi sono fondamentalmente due: – deplezione salina; – riduzione della diluizione della pre-urina per inibizione diretta del riassorbimento di NaCl nel segmento ascendente dell'ansa di Henle. I diuretici tiazidici provocano iposodiemia più spesso della furosemide.
d. Iposodiemia nella sindrome da inappropriata secrezione di ADH	In alcuni tumori (microcitoma polmonare) o a causa di alcuni farmaci (anti-neoplastici, farmaci psicoattivi, antidiabetici orali).
e. Iposodiemia da cause endocrine	Insufficienza surrenalica e ipotiroidismo.
<i>Altri tipi di iposodiemia</i>	
a. Iposodiemia associata ad iperosmolarità sierica	Nei casi di iperglicemia importante.
b. Pseudo-iposodiemia	Si può riscontrare in pazienti con marcata iperipipemia o iperproteidemia.
c. Iposodiemia essenziale	Pazienti in cui la regolazione dell'osmolarità sierica avviene a livelli inferiori rispetto al normale.

I sintomi sono assenti fino a quando il sodio sierico è > 125 mEq/l. Quando sono presenti, sono dovuti alla rapidità di comparsa dell'iposodiemia (anziani, fase acuta) e sono prevalentemente neurologici (ipereccitabilità muscolare con scosse muscolari, irritabilità e convulsioni, vomito, letargia, confusione mentale e perfino coma).

10.1.1.1. *Trattamento*

Il paziente asintomatico va trattato solo quando la sodiemia è particolarmente bassa con restrizione di acqua. Nel paziente acuto sintomatico, è indicata l'infusione ev di NaCl al 3% (1-2 ml/h per 2-4 h) eventualmente associata alla somministrazione di furosemide se già esiste (pz edematosi) o può verificarsi (per l'infusione salina) espansione del VEC. I valori della sodiemia devono essere controllati più volte durante la giornata in modo da impedire incrementi superiori a 0,5 mEq/l/ora/die. Un aumento troppo brusco potrebbe paradossalmente determinare gravi conseguenze neurologiche (secondarie alla brusca disidratazione cerebrale) come quadriplegia flaccida e paralisi respiratoria³².

10.2. Ipersodiemia

I sintomi sono confusione mentale, irritabilità neuromuscolare, convulsioni fino al coma (non differenziabili dall'iposodiemia). Compaiono a valori > 155 -160 mEq/l.

Tabella 10.2. Ipersodiemia

	Cause principali di ipersodiemia
<i>Ipersodiemia da perdita renale di acqua</i>	
a. Diabete insipido centrale e nefrogeno	Il diabete insipido centrale è dovuto a carenza di ADH per processi patologici (flogosi, tumori, trauma). Quello nefrogeno, invece, è caratterizzato da un'insensibilità renale all'ADH.
<i>Ipersodiemia da perdita di acqua prevalente sulla perdita di sodio</i>	Episodi febbrili accompagnate da sudorazioni profuse in pazienti non in grado di assumere adeguate quantità di acqua. Conseguente a diuresi osmotica come nel diabete mellito non compensato. Iperaldosteronismo primitivo, sindrome di Cushing.
<i>Ipersodiemia da cause endocrine</i>	Dovuta a disfunzione ipotalamica (questi pazienti hanno una regolazione dell'osmolarità sierica ad un livello superiore rispetto al normale).

10.2.1. *Trattamento*

L'ipersodiemia deve essere sempre corretta lentamente: nelle prime 24 ore non va mai somministrata una quantità di acqua superiore alla metà del deficit calcolato³². Il calcolo della quantità di acqua da infondere è empirico e si basa sul calcolo dell'acqua corporea totale, che normalmente è pari a circa il 60% del peso corporeo totale. Se un individuo di 70 kg ha una sodiemia di 160 mEq/l, per ridurla ad un valore di 140 mEq/l bisogna somministrare circa 6 l d'acqua. Infatti il 60% di 70 kg è pari a 42 kg (per semplicità considerati pari a 42 l). Se la sodiemia è 160 mEq/l quando il sodio è disciolto in 42 l, il calcolo dell'acqua nella quale dovrebbe essere disciolta la stessa quantità di sodio

per avere una sodiemia di 140 mEq/l: $160/140 \times 42 = 48$ l. È perciò richiesta una quantità di circa 6 l (48 l - 42 l = 6 l) per rimpiazzare il deficit d'acqua (si somministra glucosata ev al 5%). Di questi 6 l metà dovrebbe essere somministrata il primo giorno di terapia, metà il giorno dopo. È opportuno controllare la sodiemia ogni 12 h.

Nei pazienti ipersodiemici con deficit sia di acqua che di sodio (con contrazione del VEC), il trattamento richiede la somministrazione di NaCl 0,9%. Se predominano gli effetti dell'ipertonicità si può iniziare infusione di NaCl meno concentrato (0,45%)³².

Nel coma diabetico iperosmolare: sol. di NaCl 0,9% per ripristinare il VEC; soluzione glucosata 5% e insulina per dare acqua ed abbassare la glicemia³².

Nel diabete insipido centrale, analoghi dell'ADH come la 8-D-arginina vasopressina per via endonasale (10-20 µg/12 h).

Nel diabete insipido nefrogenico può essere utile dieta iposodica e diuretici tiazidici (causano modesta deplezione del VEC a cui consegue sovraassorbimento tubulare di acqua e soluti con contrazione della diuresi).

10.3. Ipotassiemia (ipokaliemia)

Ipotassiemia o ipokaliemia indica una concentrazione sierica di $K^+ < 3,5$ mEq/l.

Tabella 10.3. Ipotassiemia

<i>Cause extrarenali di ipotassiemia</i>	
a. Deficit di introito	Il mancato od insufficiente introito (es. con il digiuno) può favorire una deplezione di potassio di grado moderato.
b. Perdite gastrointestinali	Le perdite gastrointestinali col vomito o la diarrea possono causare deplezione di potassio, in particolare la diarrea protratta. Anche perdite di secrezioni gastriche da vomito o da sondino nasogastrico rappresentano una causa comune di deplezione di potassio anche se la concentrazione di potassio nel fluido gastrico è di soli 5-10 mEq/l. In questi casi l'ipotassiemia è causata dall'aumentata escrezione di potassio con le urine, stimolata dall'alcolici metabolici, dall'aumento della concentrazione plasmatica di bicarbonati (aumentano l'elettronegatività luminale nel tubulo renale, favorendo la secrezione di K^+), dall'iperaldosteronismo, secondario alla contrazione del VEC, che aumenta il riassorbimento di Na^+ nel tubulo collettore in scambio col K^+ .
c. Perdite cutanee	Per sudorazioni eccessive od ustioni estese.
<i>Cause renali di ipotassiemia</i>	
a. Diuretici	Ad eccezione dei risparmiatori di potassio (spironolattone (Aldactone, Spirolang, Uractone), ed amiloride (amiloride + idroclorotiazide (Moduret)), i diuretici aumentano l'escrezione di potassio.
b. Diuresi osmotica	In pazienti con chetoacidosi diabetica. In questo caso è importante tenere presente che la fuoriuscita di potassio dalle cellule a causa dell'acidosi diabetica, può mascherare un quadro di ipotassiemia. Pertanto è importante correggere sia l'acidosi che l'ipotassiemia.
c. Eccessiva attività mineralcorticoide	Ipotassiemia è caratteristica dell'iperaldosteronismo. Un eccessivo introito di liquirizia può determinare ipotassiemia (la liquirizia contiene acido glicirizico, ad aumentata attività mineralcorticoide).
<i>Ipotassiemia da alterata distribuzione</i>	
Nell'acidosi acuta, nella terapia insulinica (entrambe favoriscono l'ingresso di K^+ nelle cellule), nella terapia con β -adrenergici.	

Sintomi neuromuscolari: apatia, debolezza muscolare, parestesie. Durante le gravi deplezioni di potassio si può avere necrosi delle cellule muscolari e scheletriche fino allo sviluppo di insufficienza renale acuta da rhabdomiolisi.

Alterazioni elettrocardiografiche: appiattimento ed inversione dell'onda T, comparsa dell'onda U, abbassamento del tratto ST ed aritmie atriali e ventricolari (extrasistoli, FA). Pazienti sottoposti a terapia digitalica sono particolarmente sensibili agli effetti cardiaci dell'ipopotassiemia. Trattare un FA da ipopotassiemia con digitale può portare a morte il paziente. Una riduzione marcata e brusca della potassiemia può portare ad arresto cardiaco.

Sintomi renali: è ridotta la capacità di concentrare le urine, con poliuria e polidipsia. **Alterazioni metaboliche:** intolleranza ai carboidrati per ridotta secrezione di insulina. Inibizione della secrezione di aldosterone. Nei casi di ipopotassiemia più marcata, infine, si può avere sviluppo di alcalosi metabolica, per il passaggio di ioni H^+ dal liquido extracellulare alle cellule.

10.3.1. Trattamento

Esiste una relazione inversa tra concentrazione sierica di potassio e pH del sangue: ad ogni variazione del pH di circa 0.1 rispetto al valore normale di 7.4 corrisponde una variazione opposta della potassiemia di circa 0.5-0.6 mEq/l. Ad esempio, se un soggetto ha un pH arterioso di 7.3 ed una potassiemia di 5.5 mEq/l, la correzione del pH a 7.4 (con correzione ad esempio di bicarbonato di sodio) riporterà la potassiemia a valori di 4.9-5.0.

La deplezione moderata di potassio dovrebbe essere corretta aumentando l'introito con la dieta (frutta secca, la verdura, la carne)³².

Quando è necessario somministrare anche sali di potassio, il sale di scelta è il **cloruro di potassio** in pazienti con **alcalosi** a causa dell'effetto acidificante. Sali organici quali il gluconato od il citrato sono, invece, preferibili in pazienti che non hanno alcalosi o che presentino acidosi nonostante l'ipopotassiemia.

In pazienti edematosi trattati con diuretici il deficit dovrebbe essere prevenuto aumentando l'introito di potassio, somministrando diuretici risparmiatori di potassio e, se necessario, supplementi di cloruro di potassio³².

In pazienti cardiopatici in trattamento digitalico, particolarmente suscettibili al rischio di aritmie cardiache da ipopotassiemia anche moderata, si possono utilizzare supplementi di potassio durante la somministrazione di diuretici e frequente controllo dei valori di potassiemia.

Nei pazienti con disturbi gastrointestinali la somministrazione ev di potassio è necessaria. La concentrazione di potassio nelle soluzioni da infondere non deve superare i 40 mEq/l e la quota di infusione non deve essere superiore ai 20 mEq/h. La correzione del deficit deve essere molto lenta (il 50% nelle prime 24 h), in particolare in caso di oligoanuria per il rischio di iperpotassiemia³².

In linea di massima si può considerare che per aumentare la potassiemia di 1 mEq/l occorrono 200-400 mEq di potassio ev quando la potassiemia è < 3 mEq/l, 100-200 mEq quando la potassiemia è > 3 mEq/l.

In concomitanza all'ipopotassiemia si può presentare anche ipocalcemia, se il trattamento è finalizzato alla sola ipopotassiemia e concomitante acidosi (senza sali di calcio), la correzione dell'acidosi, riducendo la quota ionizzata di calcio può peggiorare l'ipocalcemia fino ad attacchi tetanici. Terapia diuretica protratta può anche provocare riduzione di magnesio.

10.4. Iperpotassiemia (iperkaliemia)

Iperpotassiemia o iperkaliemia indica una concentrazione sierica di K^+ > 5 mEq/l.

Tabella 10.4. Iperpotassiemia

<i>Cause di iperpotassiemia</i>	
a. Aumentato introito di potassio	Nella pratica clinica si può verificare iperpotassiemia iatrogena per infusione di soluzioni contenenti sali di potassio (rara), o trasfusioni di sangue conservato a lungo (il potassio fuoriesce dalle emazie durante la conservazione).
<i>Iperpotassiemia da diminuita escrezione urinaria</i>	
a. Insufficienza renale acuta e cronica	La secrezione di potassio nel tubulo collettore corticale avviene in antiporto con il Na^+ . Un ridotto apporto di Na^+ nell'IRA oligoanurica determina anche una ridotta escrezione di potassio. L'IRC causa solo nei casi più avanzati iperpotassiemia.
b. Ridotta attività mineralcorticoidi	Malattia di Addison, ipoadosteronismo primitivo sono cause di iperpotassiemia rare. Più comune è l'iperpotassiemia causata dall'inibizione iatrogena del sistema renina angiotensina (β -bloccanti, FANS, ACE-I, eparina).
c. Alterazione della funzione del tubulo collettore corticale	Una lesione tubulo interstiziale può compromettere la secrezione di potassio. Più frequentemente ciò si verifica per effetto di alcuni farmaci come lo spirinolattone ed il canrenone.
<i>Iperpotassiemia da alterata distribuzione</i>	
a. Acidosi	Favorisce la fuoriuscita di potassio dalle cellule.
b. Danno tissutale	In seguito ad ustioni, sindrome da schiacciamento, lisi tumorali, emolisi, emorragie interne.
c. Farmaci	Alcuni farmaci riducono il trasferimento intracellulare del potassio (β -bloccanti, digitale).
d. Deficit di insulina	
e. Iperosmolarità acuta	Durante infusioni di soluzioni ipertoniche di NaCl o mannitolo, in pazienti con ridotto filtrato glomerulare. In questo caso, infatti, l'aumento del potassio è dovuto al richiamo osmotico di acqua dallo spazio intracellulare che favorisce il trasferimento del potassio dal compartimento intracellulare al compartimento extracellulare. Malattia di Addison, ipoadosteronismo primitivo sono cause di iperpotassiemia rare.
<i>Pseudo-iperpotassiemia</i>	
In provetta nei campioni di sangue di pazienti con piastrinosi o leucocitosi. Entrambi liberano potassio durante il coagulo. Si può verificare in seguito ad emolisi in vitro, o abnorme stasi venosa durante il prelievo di sangue o per applicazione prolungata del laccio.	

Alterazioni elettrocardiografiche e funzione cardiaca: sviluppo di onde T alte ed appuntite (a tenda) in derivazioni precordiali. Nei casi più gravi appiattimento dell'onda P, allungamento del QRS fino a FV ed arresto cardiaco.

Alterazioni neuromuscolari: astenia e debolezza progressiva fino a paralisi flaccida.

10.4.1. *Trattamento dell'ipertassiemia cronica*

Restrizione degli alimenti contenenti potassio. Ricorrere a resine a scambio ionico per os come il Kayexalate lontano dai pasti (polvere per sospensione estemporanea) a dosaggio di 20 grammi/3-4 volte/die. Il Kayexalate può essere disciolto in 20 ml di una soluzione di sorbitolo al 70% (per favorirne le perdite fecali)³².

10.4.2. *Trattamento dell'ipertassiemia acuta*

- Lasix ev (controllando la funzionalità renale).
- *Infusione ev di glucosio con insulina* (favorisce il passaggio intracellulare del potassio; **soluzioni glucosate al 10%** con un dosaggio di **insulina** di 1 UI/4 grammi di glucosio (es. 500 ml di soluzione glucosata al 10% + 12 UI di insulina) possono essere somministrate a velocità di 200-500 ml in mezz'ora e quote addizionali nelle ore successive)³².
- *Infusione ev di calcio gluconato* (una o due fiale di calcio gluconato al 10% in 3-6 minuti hanno effetto rapido). In generale è preferibile infondere il calcio gluconato in soluzioni glucosate per prolungarne l'effetto. Il trattamento è controindicato in pazienti con terapia digitalica³².
- *Infusione ev di bicarbonato di sodio* (è consigliata anche in condizioni di normalità dell'equilibrio acido-base. L'alcalosi favorisce l'ingresso del potassio all'interno delle cellule)³².
- *Trattamento dialitico* (è efficace nel ridurre l'ipertassiemia ma poco rapido).

Equilibrio acido-base

La valutazione dell'equilibrio acido-base si basa sulla misurazione del pH (vn: 7.40) e della pCO_2 (vn: 40 mmHg) su campioni di sangue arterioso e sul calcolo della concentrazione dei *bicarbonati plasmatici* (vn: 27 mEq/l) con l'equazione di Henderson-Hasselbach.

11.1. Acidosi metabolica ($pH < 7.40$)

È la riduzione primitiva dei bicarbonati plasmatici che può accompagnarsi ad una riduzione del pH (acidosi metabolica scompensata) o ad un pH normale (acidosi metabolica compensata). Due sono le cause principali: 1) accumulo di acidi con conseguente "consumo" dei bicarbonati ematici; 2) perdita di bicarbonati (diarrea).

Nel plasma di un soggetto normale, le cariche positive equivalgono quelle negative: esiste, cioè una elettroneutralità. Tuttavia, la somma dei cationi plasmatici (i principali sono Na^+ e K^+) non è uguale a quella degli anioni (Cl^- e HCO_3^-): esiste un *gap* di +16 mEq/l perché una piccola quantità di anioni plasmatici, presente in ridotta quantità, non è misurata³². L'anion gap si calcola con la formula seguente:

$$([Na^+] + [K^+]) - ([Cl^-] + [HCO_3^-]) = \text{anion gap}$$

In un soggetto normale: $140 + 4 - 102 + 26 = 16 \text{ mEq/l}$

Le condizioni più frequenti in cui è presente acidosi metabolica sono elencate nella tabella 11.1:

Tabella 11.1. Acidosi metabolica

a. Acidosi metabolica diabetica	È dovuta ad accumulo di corpi chetonici che sono tamponati dai bicarbonati con produzione di CO_2 . Causa disipnea per lo stimolo sui centri del respiro della CO_2 e della riduzione del pH . Si accompagna ad ipopotassiemia (per gli scambi K^+ -intracellulari - H^+ -extracellulari). L'anion gap è aumentato per la presenza dei corpi chetonici. Il trattamento consiste nella somministrazione di insulina. È simile all'acidosi dell'alcolista, in questo caso il trattamento consiste nell'infusione di soluzioni glucoste senza insulina. In ogni caso è importante un'opportuna reidratazione.
b. Acidosi metabolica nell'uremia cronica	Nelle fasi iniziali (filtrato glomerulare > 20-25 ml/min) è modesta ed è dovuta ad una ridotta secrezione di H^+ . Quando il filtrato glomerulare si riduce diventa marcata, normocloremica con valori di K^+ di 5-5.5 mEq/l. Nei casi avanzati può accompagnarsi a dispnea, vomito, iperpotassiemia (per il passaggio di H^+ nelle cellule in scambio con il K^+).

Tabella 11.1. Segue

c. Acidosi metabolica ipercloremica

Può insorgere per diarrea o per drenaggi post-chirurgici di secreto pancreatico o bile. Il Cl⁻ è il risultato del controtrasporto intestinale HCO₃⁻/Cl⁻ o per sovrarassorbimento renale. Per compenso da parte del Cl⁻-l'anion gap è normale. Il potassio può essere aumentato (per scambio con H⁺), normale o ridotto. La correzione con bicarbonato di sodio deve essere fatta con attenzione: in caso di iperpotassiemia i bicarbonati porteranno i valori di potassio alla normalità (per il ritorno di K⁺-all'interno delle cellule) in caso di normopotassiemia questo provocherà una pericolosa riduzione della potassiemia e nel caso di iniziale ipopotassiemia la situazione potrebbe precipitare: è necessario, pertanto, che in casi di norme od ipopotassiemia, in contemporanea ai bicarbonati venga infuso anche potassio. Alcune patologie primitive renali possono causare acidosi metabolica ipercloremica: l'acidosi tubulare distale e prossimale.

Il **trattamento** consiste nell'infusione ev di bicarbonato di sodio. La quantità da infondere in mEq può essere calcolata nel modo seguente:

$$0.3 \times \text{kg di peso corporeo} \times \text{deficit di base}$$

Di norma si effettua prima una emicorrezione (metà delle fiale) e successivamente si controlla la gasanalisi.

11.2. Alcalosi metabolica (pH > 7.40)

È l'aumento primitivo dei bicarbonati plasmatici (tab. 11.2). Anche in questo caso le cause predominanti sono due: 1) somministrazione prolungata di bicarbonato di sodio; 2) perdita di H⁺ (vomito, drenaggi gastrici, diuretici). Entrano in gioco due meccanismi compensatori: uno respiratorio (ipoventilazione ed aumento della CO₂) ed uno renale (ridotto assorbimento del bicarbonato).

Tabella 11.2. Alcalosi metabolica

a. Alcalosi metabolica da vomito
Il paziente perde acqua e soluti, in particolare HCl con conseguente alcalosi. Inizialmente l'aumento dei bicarbonati nel plasma viene compensato da bicarbonaturia. Successivamente, la perdita di acqua e la contrazione del VEC causa sovrarassorbimento dei bicarbonati che manterrà l'alcalosi ma con urine acide (aciduria paradossa). Si accompagna ad ipopotassiemia sia per la perdita di potassio con il vomito, sia per ridotto riassorbimento renale a causa della ridotta disponibilità di H⁺. È trattata con soluzione fisiologica ev che corregge la deplezione del VEC e riduce conseguentemente il riassorbimento dei bicarbonati. Può essere associato potassio. Quando alla deplezione di potassio è associata deplezione di cloro il potassio va somministrato come KCl, infatti l'eventuale somministrazione di aspartato, citrato o acetato di potassio potrebbe non correggere la deplezione potassica. Infatti il riassorbimento tubulare di Na⁺ anziché avvenire come NaCl avverrà (per carenza di Cl⁻) per scambi Na⁺/K⁺ con perdita urinaria di potassio.

b. Alcalosi metabolica da diuretici
È indotta da una marcata escrezione urinaria di H⁺ per un maggiore apporto distale di Na⁺ (da ridotto riassorbimento tubulare a monte indotto dal diuretico).

11.3. Acidosi respiratoria

È l'aumento primitivo della pCO₂ (> 40 mmHg). Si verifica in importanti patologie respiratorie (enfisema, fibrosi polmonare, grave depressione del sistema nervoso centrale). L'aumento della pCO₂ e la riduzione del pH costituiscono uno stimolo per i centri midollari del respiro per un compenso respiratorio. La sensibilità dei centri midollari all'aumento della pCO₂ ha un limite oltre il quale **solo** la *diminuzione della pO₂ funge da stimolo*. È necessario, pertanto, non somministrare continuamente ossigeno. Il compenso renale consiste in un aumento della eliminazione urinaria di H⁺. I movimenti ionici di compenso consistono nel passaggio della CO₂ nelle emazie da cui viene rilasciata sotto forma di HCO₃⁻ nel plasma, si verificano, inoltre, scambi intracellulari tra H⁺ e K⁺ che fuoriesce causando iperpotassiemia.

Il pH può essere acido (nelle fasi acute quando ancora non sono stati attuati i meccanismi di compenso), normale (nell'acidosi compensata) o paradossalmente alcalino (per iperventilazione e rapida riduzione della CO₂, in caso di deplezione salina che aumenta il riassorbimento di HCO₃⁻ o quando l'acidosi respiratoria compensata si è trasformata in alcalosi metabolica).

11.4. Alcalosi respiratoria

È la riduzione primitiva della pCO₂ (< 40 mmHg) che consegue ad una iperventilazione. Si può verificare: nelle fasi acute di patologie polmonari, negli stati di ansia. Come meccanismi di compenso determina: passaggio di HCO₃⁻ nelle emazie, escrezione urinaria di bicarbonati ed aumento dell'escrezione di K⁺ (per minore disponibilità di H⁺). Il pH può essere alcalino (alcalosi respiratoria scompensata), normale (compensata) o acida (in caso di acidosi lattica da ipossia, nell'insufficienza renale cronica per concomitante acidosi metabolica, per espansione del VEC che riduce il riassorbimento di HCO₃⁻).

Può essere confusa con l'acidosi metabolica. Una diagnosi corretta è importante perché l'infusione ev di bicarbonato, indicato nell'acidosi metabolica, è controindicata nell'alcalosi respiratoria.

Terapia con anticoagulanti orali

Il Warfarin, un dicumarolico, determina un effetto anticoagulante interferendo con la conversione della vit. K in 2,3 epossido. La vitamina K è un cofattore per la carbossilazione dei residui di glutammato di proteine vit K dipendenti. Queste proteine, tra cui i fattori della coagulazione II, VII, IX e X necessitano della carbossilazione per la loro attività biologica. La carbossilazione richiede la forma ridotta della vit. K, reazione iniziata dai dicumarolici. Il Warfarin crea interferenza con la carbossilazione di proteine sintetizzate nel midollo. A causa di questi effetti può contribuire allo sviluppo di anomalie fetali durante il trattamento in gravidanza. Non c'è evidenza di un'interferenza sull'attività del midollo osseo nei bambini o nell'adulto.

12.1. Farmacocinetica

È rapidamente assorbito a livello gastrointestinale e presenta un'elevata biodisponibilità, il plateau è raggiunto dopo 90' dalla somministrazione orale. Ha un'emivita di 36-42 ore. La relazione dose-risposta del warfarin è influenzata da molteplici fattori: genetici (in particolare il gene del citocromo P450), farmaci, dieta.

12.2. Applicazioni cliniche³³

1. *Prevenzione della trombosi venosa*

Quando somministrato a dosi sufficienti per mantenere l'INR tra 2.0 e 3.0 previene la trombosi venosa dopo chirurgia all'anca o grossi interventi ginecologici. Il rischio di importanti emorragie è modesto.

2. *Trattamento di trombosi venosa profonda*

La durata del trattamento anticoagulante è influenzata dal rischio di emorragie e dalla ricorrenza di altri eventi di embolia venosa. Il rischio di emorragia durante trattamento anticoagulante è del 3%/anno con una frequenza di eventi fatali dello 0.6%. D'altra parte la frequenza di un evento fatale con tromboembolia venosa è del 5-7% ed è ancora maggiore nel caso di embolia polmonare. Un INR tra 2.0 e 3.0 potrebbe essere il target alla luce della bassa frequenza di emorragia. Una terapia anticoagulante orale è indicata per più di tre mesi in pazienti con trombosi venosa profonda prossimale, per più di 6 mesi in pazienti con trombosi venosa profonda prossimale e causa non precisata, da 6 a 12 mesi in pazienti con trombosi sintomatica del polpac-

cio. La terapia illimitata è da prendere in considerazione in pazienti con più di 1 episodio di tromboembolia idiopatica prossimale, trombotosi su tumore, pz con deficit di proteina S, C o antitrombina III.

3. *Prevenzione di sindromi coronariche acute*

Ancora incerti e con risultati discordanti sono gli studi sulla prevenzione primaria. Per l'infarto miocardico acuto, di tre trials in cui è stata utilizzata la terapia anticoagulante in pazienti con IMA, nessuno ha dimostrato un significativo impatto sulla mortalità, in tutti e tre gli studi è stata dimostrata una riduzione dell'incidenza di embolia polmonare.

4. *Protesi valvolari*

Le linee guida della società europea di cardiologia consigliano come basilare la terapia anticoagulante nel paziente con protesi valvolari; consigliano, inoltre, di modulare l'entità dell'anticoagulazione a seconda del tipo di valvola: per le *protesi di prima generazione* è consigliato un **INR** tra **3.0** e **4.5**. Per le *protesi di seconda generazione in posizione mitralica* i valori consigliati sono compresi tra: **3.0** e **3.5**, in *posizione aortica* tra **2.5** e **3.0**. Per i *pazienti a basso rischio con protesi meccaniche bidisco in posizione aortica* l'**INR** dovrebbe essere mantenuto tra **2.0** e **3.0**.

5. *Fibrillazione atriale*

Vari trials hanno valutato l'utilizzo del warfarin (coumadin) nella FA (studio SPAF, BAATAF, CAFA). Tutti i risultati sono simili: il trattamento con warfarin determina una notevole riduzione del rischio (69%). Minime differenze sono state evidenziate nei maggiori sanguinamenti come le emorragie intracraniche, le emorragie minori sono lievemente più frequenti nel gruppo trattato con warfarin (3%). Le evidenze indicano, quindi, che sia il warfarin che l'aspirina sono efficaci nella prevenzione dell'embolia in pazienti con FA non valvolare. Il warfarin è più efficace dell'aspirina ma è associato ad un più alto rischio di sanguinamento. Il valore di **INR** consigliato dai vari studi è tra **2** e **3**. Nei vari studi l'analisi di alcuni sottogruppi ha identificato le seguenti categorie ad **alto rischio che dovrebbero essere trattate con warfarin**: stroke, tromboembolia, età > 65 anni, ipertensione, diabete mellito, malattia aterosclerotica coronarica, moderata e severa disfunzione ventricolare sinistra all'ecocardiografia.

12.3. Emorragia durante terapia con anticoagulanti orali

La principale complicanza degli anticoagulanti orali è l'emorragia e il rischio è correlato all'intensità dell'anticoagulazione³³. La somministrazione contemporanea di alcuni farmaci come FANS, aspirina aumenta il rischio di emorragie, soprattutto in seguito ad erosioni gastriche. Alcuni fattori di rischio sono, inoltre, correlati con l'incidenza di sanguinamenti maggiori: età > 65 anni, storia di stroke o di emorragie gastrointestinali, insufficienza renale, anemia. Questi fattori sono additivi: pazienti con 2 o 3 fattori di rischio hanno più probabilità di emorragia dopo trattamento con warfarin rispetto ai

pazienti con 1 solo fattore di rischio. È prudente cominciare la terapia con warfarin a dosi più basse in pazienti con età > 75 anni. Se si presentano emorragie in pazienti che effettuano terapia cronica con warfarin, i valori di INR possono essere mantenuti più bassi: 2.0-2.5 in pazienti con protesi valvolari, 1.5-2.0 in pazienti con fibrillazione atriale.

12.4. Management del paziente in trattamento con anticoagulanti prima di un intervento chirurgico

Nella maggior parte dei pazienti che assumono anticoagulanti orali il warfarin è interrotto 4-5 giorni prima dell'intervento in modo che l'INR ritorni nella normalità (< 1.2) per l'intervento chirurgico. In questo periodo i pazienti dovrebbero rimanere coperti mediante l'utilizzo di eparina³³. L'eparina deve essere iniziata nel periodo preoperatorio e continuata nel post-operatorio. Può anche essere utilizzata l'eparina a basso peso molecolare.

1. Per pazienti a rischio moderato di tromboembolia, si può utilizzare l'eparina a dosi profilattiche di 5000 U (o eparina a basso peso molecolare LMWH a dosi di 3000 U) sottocute ogni 12 ore. L'eparina (o LMWH) dovrebbe essere risomministrata 12 ore dopo l'intervento insieme al warfarin e l'associazione continuata fino a quando non si raggiunge il valore di INR desiderato. Se il paziente è considerato ad alto rischio di sanguinamento nel post-operatorio, l'eparina può essere iniziata anche 24 ore dopo l'intervento.

2. Per i pazienti ad alto rischio di tromboembolia, l'eparina deve essere utilizzata a dosi terapeutiche (15000 U ogni 12 ore sottocute) o LMWH (100 U/kg ogni 12 ore s.c.). Il trattamento dovrebbe essere sospeso 24 ore prima dell'intervento. Se è necessario si può utilizzare anche l'eparina e.v. da sospendere 5 ore prima dell'intervento. Con la stessa modalità prima descritta la terapia con eparina e warfarin si può riprendere 12 ore dopo la procedura.

3. Per i pazienti a basso rischio di tromboembolia (es fibrillazione atriale), il warfarin deve essere sospeso 4-5 giorni prima dell'intervento e la terapia ripresa nel post-operatorio associata a basse dosi di eparina (5000 U) o LMWH somministrata s.c. ogni 12 ore se necessario.

4. Infine per i pazienti che devono eseguire procedure odontoiatriche si possono utilizzare sciacqui a base di acido tranexamico o aminocaproico senza interruzione della terapia anticoagulante.

12.5. Anticoagulanti in gravidanza

Gli anticoagulanti orali oltrepassano la placenta e possono provocare embriopatie nel primo trimestre. Per tale motivo non è consigliata la terapia con warfarin tranne alcune eccezioni. L'eparina non attraversa la placenta per cui è indicata nello stato di gravidanza. A causa di importanti complicanze in pazienti con protesi meccaniche in terapia eparinica, la terapia con

warfarin può essere utilizzata, in questi casi, nel secondo e terzo trimestre. Le linee guida consigliano tre opzioni:

1. eparina o LMWH durante tutta la gravidanza.
2. warfarin fino alla 38 settimana di gravidanza somministrando poi eparina o LMWH e pianificando il parto per la 40 settimana.
3. eparina o LMWH nel primo trimestre di gravidanza, si passa a warfarin nel secondo trimestre e nuovamente ad eparina dalla 38 settimana fino al parto indotto alla 40 settimana.

Se l'eparina è utilizzata in donne con protesi valvolare deve essere somministrata in dosi adeguate e monitorata continuamente. Dovrebbe essere somministrata per via sottocutanea due volte al giorno iniziando con una dose giornaliera totale di 35000 UI. Il monitoraggio deve essere effettuato mediante aPTT (33). LMWH dovrebbe essere somministrata per via sottocutanea alla dose di 100 anti Xa U/kg/2 volte/die e la dose riaggiustata in modo da mantenere i livelli di anti Xa tra 0,5-1 U/mL a 4-6 ore dopo la somministrazione. L'eparina o LMWH si devono somministrare nel post-partum e continuate insieme alla terapia con warfarin per 4-5 giorni (per poi sospendere l'eparina appena l'INR è a livelli terapeutici).

Embolia polmonare acuta

L'embolia polmonare è l'ostruzione parziale o totale, di uno o più rami dell'arteria polmonare da parte di emboli che originano, soprattutto, dal sistema venoso profondo degli arti inferiori, meno frequentemente dalle vene pelviche e dall'atrio destro (tab. 13.1). Può interessare un esteso territorio (embolia polmonare massiva) oppure essere disseminata (microembolia polmonare).

Tabella 13.1. Sintomatologia embolia polmonare

<i>Sindromi cliniche di embolia polmonare acuta</i>			
Sindrome	Presentazione clinica	Disfunzione del ventricolo sx	Terapia
Massiva	Dispnea, sincope, cianosi, ipotensione arteriosa persistente, quadro di scompenso destro e shock cardiogeno. Ostruzione del territorio polmonare > 50%	Presente	Eparina con terapia trombolitica. Disostruzione interventistica.
Moderata-severa	Dispnea, normali valori di pressione sistemica. Ostruzione del territorio polmonare > 30%	Presente	Eparina con o senza terapia trombolitica. Disostruzione interventistica.
Lieve-moderata	La dispnea può essere assente, normali valori di pressione sistemica	Assente	Eparina
Infarto polmonare	Dolore pleurico, emottisi, sfregamento pleurico	Rara	Eparina e FANS
Embolismo non trombotico	Per migrazione di aria, grasso, frammento di tumore, fluido amniotico	Rara	Di supporto

Protocollo terapeutico³⁵: microembolia polmonare

- Ossigenoterapia a 4-6 l.
- Eparina sodica (UFH, **Epsoclar**, **Liquemin**) in infusione continua in modo da mantenere l'aPTT a 60-80" (aumento di 1.5-2.5 volte i valori basali), per un periodo minimo di 5 giorni. Il dosaggio è riportato nella tabella 13.2:

Tabella 13.2. Eparina non frazionata: dosi

Normogramma di Raschke per somministrazione di eparina non frazionata			
aPTT (sec)	Bolo UI/kg	Stop infusione x minuti	Infusione (UI/kg/h)
Dose iniziale		-	
< 35	80 UI/kg	-	18 UI/kg/h
Riaggiustamenti		-	
< 35	80 UI/kg	-	22
35-45	40 UI/kg	-	20
46-70	-	-	18
71-90	-	-	16
> 90	-	60	15

- Si possono utilizzare al posto dell'UFH anche le eparine a basso peso molecolare³⁵. Il dosaggio giornaliero include una o due somministrazioni sottocutanee e non richiede monitoraggio di laboratorio o aggiustamenti di dosaggio tranne nei pazienti obesi od in gravidanza. Il dosaggio è riportato nella tabella 13.3:

Tabella 13.3. Eparina LMWH: dosi

Posologie di LMWH in pazienti con embolia polmonare	
Tipo di LMWH	Dosaggio
Dalteparina sodica (Fragmin, fl s.c. 2500-5000-25000 U; e Fragmin HD 10000, 12500, 15000 U)	200 U anti-Xa/kg/24h (massima dose: 18000 U anti-Xa/kg/24h). In un paziente di 70 kg: 14000 U
Enoxaparina sodica (Trombenox, Clexane, fl s.c. 2000-4000 U e Clexanet 6000, 8000, 10000 U)	1 mg/kg/12h oppure 1,5 mg/kg/24 h (massima dose: 180 mg/24 h).
Nadroparina calcica (Fraxiparina, fl s.c. 2850, 3800, 5700, 7600, 11400, 15200, 1900 U, e Fraxiparina 1, 9500 U)	86 U anti-Xa/kg/12h oppure 171 U anti-Xa/kg/24h (massima dose: 17000 U anti-Xa/kg/24h).
Tinzaparina sodica (Innohep, fl s.c. 2500-3500 U)	175 U anti-Xa/kg/24h.

- Eparina calcica (**Calciparina** fl 0.5 ml: 12500 UI): 12500 UI s.c. ogni 12h per 7 giorni, controllando periodicamente l'aPTT che deve mantenersi intorno a valori di 1.5-2.5 volte quelli normali.
- In associazione con la calciparina somministrare Warfarin (**Coumadin** cp 5 mg) oppure Acenocumarolo (**Sintrom** cp da 1 mg o cp da 4 mg): l'INR deve essere mantenuto tra 2 e 3. Gli anticoagulanti orali andranno somministrati contemporaneamente all'eparina in quanto il loro effetto inizia dopo 5-6 giorni. Proseguire la terapia con dicumarolici per 6-12 mesi o per più tempo nei pazienti ad alto rischio di recidive³⁵.

- Terapia antibiotica: netilmicina (**Zetamicin** fl 300 mg) 1 fl ev ogni 12 ore in associazione con cefotaxime (**Zariviz** fl 1 gr) 1 gr ev ogni 12 ore oppure imipenem cilastatina (**Tienam** fl 500 mg) 500 mg ev ogni 12 ore.

Protocollo terapeutico³⁵: embolia polmonare massiva

- Ossigenoterapia, nei casi più gravi è necessaria intubazione orotracheale.
 - Sedazione del dolore: morfina (**Morfina cloridrato**, fl 10 mg) iniziare con 1/4 di fiala ripetibile fino al raggiungimento dell'effetto terapeutico.
 - Terapia antishock: infusione di Emagel in associazione a dopamina (dose di 10-20 μ g/kg/min).
 - Terapia trombolitica. La modalità di somministrazione è di seguito riportata⁷: (usare un solo trombolitico!)
1. Attivatore tissutale del plasminogeno (**Actilyse**): 100 mg in 2 ore. In relazione alla breve emivita (3-5'), la somministrazione deve essere accompagnata da eparina ev (bolo di 5000 UI + mantenimento) per 72 ore.

2. Streptochinasi (**Streptase**): bolo 250000 UI in 30' (1 fl da 750000 UI in 100 ml di soluzione fisiologica a 100 ml/h) a seguire infusione di 100000 UI/h per 24 h (3 fl da 750000 UI in 500 ml di soluzione fisiologica a 21 ml/h) (in caso di reazioni allergiche somministrare metilprednisolone ev 0,5-2 mg).

3. Urochinasi (**Ukidan**): bolo: 4400 UI/kg in 10 min.

Peso (kg)	50	60	70	80	90	100
UI	220.000	264.000	308.000	352.000	396.000	440.000

infusione: 4400 UI/kg/h in 12 ore.

Peso (kg)	50	60	70	80	90	100
UI	220.000	264.000	308.000	352.000	396.000	440.000

- Dopo la trombolisi infusione di eparina sodica per almeno tre giorni, mantenendo l'aPTT 1.5-2.5 volte i valori basali. Il PTT dovrà essere controllato inizialmente ogni 6 ore (il dosaggio e le modalità di infusione sono riportate nella microembolia polmonare).
 - Eparina calcica e warfarin secondo lo stesso schema della microembolia polmonare.
 - Terapia antibiotica secondo lo stesso schema della microembolia polmonare.
- In caso di tromboembolie polmonari recidivanti si ricorrerà alla terapia invasiva:
- Filtri cavali. Nei soggetti dove è stata identificata una fonte emboligena non controllata da terapia con anticoagulanti orali.

- Embolectomia polmonare. È utilizzata in situazioni di emergenza in cui si riscontrino i seguenti criteri: embolia polmonare massiva (possibilmente documentata angiograficamente), instabilità emodinamica, mancato miglioramento clinico dopo trombolisi o sua controindicazione. La mortalità operatoria è molto alta (10-75%) e sono frequenti le sequele postoperatorie, inclusi deficit neurologici.

Prevenzione della trombo-embolia in pazienti affetti da cancro

Il trattamento standard per la trombo-embolia in pazienti affetti da cancro richiede nella fase acuta (es. trombo nell'arteria polmonare documentato con TAC spirale) trattamento con eparina non frazionata (5000-10000 UI seguita poi da una dose di mantenimento sec il peso corporeo; vedi dosi sulla sezione dedicata all'eparina) seguito da trattamento anticoagulante orale (warfarin) mantenendo l'INR a valori compresi da 2 a 3 per 6 mesi. I pazienti con cancro presentano un alto rischio di ricorrenti trombosi nonostante l'uso di anticoagulanti orali. Recentemente (*N Engl J Med* 349; 2 July, 2003) è stata confrontata l'efficacia della terapia con eparina a basso peso molecolare rispetto alla terapia con anticoagulanti orali nella prevenzione della trombosi in pazienti con cancro. Pazienti con cancro che presentavano trombosi venosa profonda, embolia polmonare, o entrambi sono stati randomizzati a terapia con eparina a basso peso molecolare (dalteparina, *Fragmin*) alla dose di 200 UI/kg/die (per un uomo di 70 kg 14000 UI; per esempio 1 fl di Fragmin HD da 10000 UI + 2 fl da 2500 UI) sottocute per 5-7 giorni e successivamente con derivati dicumarolici per 6 mesi (mantenendo l'INR a valori di 2.5) o randomizzati a sola terapia con dalteparina (200 UI/kg/die per 1 mese seguita da 150 UI/kg per 5 mesi). Durante i sei mesi del periodo osservazionale dello studio, 27 dei 336 pazienti del gruppo trattato con dalteparina ha presentato fenomeni ricorrenti di tromboembolia venosa, mentre 53 dei 336 pazienti in terapia con anticoagulanti orali hanno presentato recidiva di tromboembolie venose. La probabilità di ischemia ricorrente a sei mesi è stata del 17% nel gruppo in terapia con anticoagulanti orali e del 9% nel gruppo con dalteparina. Non ci sono state differenze significative tra i due gruppi sull'incidenza di sanguinamenti maggiori (6% nel gruppo con dalteparina e 4% nel gruppo con anticoagulanti orali) o di ogni tipo di sanguinamenti (14 e 19% rispettivamente). La frequenza di mortalità è stata a sei mesi del 39% nel gruppo trattato con dalteparina e del 41% nel gruppo trattato con anticoagulanti orali. In conclusione, in pazienti con cancro e tromboembolia venosa, la dalteparina è più efficace della terapia con anticoagulanti orali nel ridurre il rischio di tromboembolia ricorrente senza aumentare il rischio dei complicanze emorragiche.

Edema polmonare acuto (EPA)

È una condizione patologica caratterizzata dalla trasudazione di liquidi dai capillari polmonari nello spazio interstiziale e negli alveoli polmonari che supera la capacità di drenaggio linfatico. Infatti quando la pressione idrostatica capillare supera la pressione oncotica plasmatica, si verifica una netta trasudazione di liquido dai capillari polmonari all'interstizio e l'edema polmonare acuto si svilupperà quando la velocità di trasudazione supera la velocità di drenaggio³⁶. L'ipertensione capillare polmonare dipende generalmente da un'importante aumento della pressione telediastolica del ventricolo sinistro; la marcata riduzione della funzione sistolica del ventricolo sinistro o l'aumento della pressione dell'atrio sinistro (stenosi mitralica di grado severo), possono determinare ipertensione capillare polmonare. Ire stadi progressivi identificano l'edema polmonare, a prescindere dal momento patogenetico:

1. *Stadio 1*: è presente solo una distensione del tessuto peribronchiale ma non un effettivo aumento di liquidi. Dal punto di vista clinico si manifesta con dispnea da sforzo e all'esame obiettivo rantoli inspiratori.
2. *Stadio 2*: è presente distensione del tessuto peribronchiale e dei setti alveolari per l'aumento della trasudazione dei liquidi oltre la capacità di drenaggio linfatico. Dal punto di vista clinico si manifesta tachipnea a riposo e all'esame obiettivo rantoli a piccole e medie bolle nei campi polmonari medio-basali; a volte è presente broncospasmo. Compaiono i primi segni radiologici della stasi: strie di Kerley e ridistribuzione del flusso polmonare.
3. *Stadio 3*: l'aumento della trasudazione dei liquidi è responsabile del quadro clinico conclamato: dispnea intensa, senso di soffocamento, ortopnea obbligata, ansia ed irrequietezza e sudorazione algida profusa. Nei casi più gravi si ha espectorato abbondante di colore salmone e cianosi. All'esame obiettivo rantoli a grosse bolle diffusi e broncospasmo. All'esame radiologico del torace sono ora evidenti i segni della stasi: ingrandimento, addensamento e congestione degli ili polmonari ed opacità fiocose diffuse. All'emogasanalisi: ipossia ed ipocapnia.

Nelle fasi finali il quadro clinico è drammatico: è necessario attuare prontamente la terapia³⁶.

- Incannulare una vena e se possibile cateterizzare il paziente.
- *Posizione*: preferire in ogni caso la posizione seduta che aiuta il paziente negli scambi respiratori.

- **Ossigenoterapia:** un flusso di ossigeno di **5 l/min**, tramite catetere nasale è utile in tutti i casi, ma nei più gravi (**PO₂ < 50 mmHg**) non è sufficiente, potrebbe essere necessaria l'intubazione del paziente e ricorrere alla ventilazione assistita. Particolarmente efficace è la **PEEP** (Positive End Respiratory Pressure: pressione positiva di fine espirazione), infatti una pressione positiva alveolare contrasta la trasudazione di liquido e riduce il ritorno venoso polmonare all'atrio sinistro ostacolando il flusso ematico polmonare.
- **Morfina solfato:** (3-5 mg ev; 1/3 fl o 1/2 fl). Il farmaco è in grado di ridurre le resistenze vascolari polmonari oltre che sedare il paziente. Fare attenzione alla posologia per la depressione respiratoria!
- **Furosemide:** (40-60 mg ev; 1-5 fiale di Lasix e.v. eventualmente da aumentare a seconda del quadro clinico e della pressione arteriosa). Oltre al potente effetto diuretico riduce le resistenze polmonari. È il farmaco base per il trattamento dell'EPA.
- **Riduzione del pre-carico e del post-carico:** in particolare la riduzione delle resistenze periferiche permette un migliore svuotamento del ventricolo sinistro con riduzione della pressione telediastolica e di conseguenza dell'ipertensione capillare polmonare. In presenza di elevato post-carico si possono utilizzare farmaci per via sublinguale come nitroderivati e nifedipina (Carvasin 5 mg sl o Nifedior 8-10 gocce sl) valutando la pressione arteriosa, ed eventualmente ripetibili, oppure nitroderivati ev (Venitrim ev sec pressione arteriosa, vedi schema nella sezione dedicata ai farmaci). Per la riduzione del precarico si possono utilizzare anche tre lacci emostatici posti alternativamente alla radice dei quattro arti e ruotandoli ogni 20'.
- **Glicosidi cardioattivi:** in casi particolari, ad esempio in pazienti con fibrillazione atriale con elevata frequenza di risposta ventricolare può essere utile somministrare la digossina pur non essendo dotata di una rapida azione farmacologica (Lanoxin 0.5 mg, 1/2 fl ev).
- **Aminofillina:** è utile per le proprietà di broncodilatatore e per il suo effetto inotropo positivo (es Tefamin 10 ml e.v., o Aminomal 10 ml e.v. vedi schema nella sezione dedicata ai farmaci).
- **Dopamina:** in caso di ipotensione o di severa insufficienza ventricolare sinistra la dopamina (Revivan 200 mg/ml) migliora il quadro emodinamico a dosi di 10-20 μ g/kg/min (vedi pag. 167 per preparazione e dosi). A causa dell'ipotensione, infatti, è difficile utilizzare dosi elevate di diuretici e ancor meno nitrati. Può essere associata anche la dobutamina (Dobutrex 250 mg/20 ml) (si può utilizzare un basso dosaggio di entrambe le catecolamine). La dopamina viene utilizzata a basse dosi (1-5 μ g/kg/min) in caso di persistenza di oligoanuria.

Nell'EPA da **crisi ipertensiva** tra i vasodilatatori viene preferita la nifedipina od il nitroprussiato ai nitrati mentre in corso di **IMA** si opterà per i nitrati o il nitroprussiato. Se il paziente è affetto da **stenosi mitralica** i vasodilatatori di scelta saranno i nitrati, mentre **nell'insufficienza mitralica** nifedipina o nitroprussiato al fine di privilegiare l'effetto sulla riduzione del post-carico e facilitare così lo scarico del ventricolo sn³⁴.

Di più difficile controllo l'effetto dei vasodilatatori sulle valvulopatie aortiche: nella **stenosi aortica** sono controindicati i vasodilatatori ad azione sul post-carico, considerato l'ostacolo fisso rappresentato dalla stenosi, per cui è consigliabile l'associazione diuretici-nitrati a basse dosi ed eventualmente digitale se il ventricolo sinistro è già andato incontro a dilatazione. Recentemente è stato però segnalato l'uso del nitroprussiato in pazienti con stenosi aortica severa (area valvolare $0.6 \pm 0.2 \text{ cm}^2$), ridotta funzione ventricolare sinistra ($FE \leq 35\%$) ed edema polmonare acuto. È stato documentato³⁷ un miglioramento della funzione ventricolare sinistra e della sintomatologia dopo trattamento con nitroprussiato (il dosaggio per le prime 6 ore è stato di $103 \pm 67 \mu\text{g}/\text{min}$; e di $124 \pm 96 \mu\text{g}/\text{min}$ per le successive 24 h)³⁸. Nell'EPA che complica l'**insufficienza aortica**, considerate le basse resistenze periferiche che già di per sé la valvulopatia implica occorre analogo cautela nell'utilizzo dei vasodilatatori. Nei casi di EPA su **valvulopatie acute** (da endocardite batterica, post-infartuali) spesso la terapia medica non è sufficiente, in questi casi bisogna valutare la possibilità di una terapia chirurgica. In caso di **fibrillazione atriale** la digitale può rallentare la frequenza di risposta ventricolare. In caso di **insufficienza ventricolare sinistra** associata ad oliguria può essere utilizzata l'infusione di dopamina a bassa dose³⁸.

Emergenze ipertensive

Le emergenze ipertensive sono rappresentate da tutte quelle situazioni nelle quali esiste l'evidenza clinica o strumentale di danno d'organo: urgente è quindi ridurre i valori pressori (in qualche minuto, al massimo entro 1 ora) al fine di proteggere gli organi vitali. Le urgenze ipertensive sono caratterizzate dalla elevazione dei valori pressori senza evidenza di danno d'organo che richiedono comunque una riduzione dei valori pressori entro 24 ore al fine di evitare complicanze soprattutto nei pazienti a rischio. I valori di pressione arteriosa considerati al limite, sono molto variabili, dipendendo dai valori di pressione di base di ogni singolo paziente. In ogni caso valori pressori sistolici superiori a 180-200 mmHg e diastolici superiori a 120 mmHg devono attentamente essere monitorizzati ed eventualmente trattati³³. Si parla di ipertensione maligna quando i valori di pressione arteriosa superano i 200/140 mmHg, in questo caso il segno obiettivo più evidente è l'edema della papilla con emorragie retiniche ed essudati²³. Le emergenze ipertensive sono caratterizzate da una sintomatologia che varia da cefalea a veri e propri stati confusionali, sonnolenza, stupore, perdita del visus, vertigini fino al coma nei casi più gravi. All'esame del fundus oculi possono essere presenti emorragie ed essudati fino all'edema della papilla. Può essere presente oliguria con rapido aumento dei valori di creatinina ed azotemia. In alcuni casi sono presenti nausea e vomito.

La scelta del trattamento si basa su fattori clinici come l'età, la durata dell'ipertensione, le condizioni generali del paziente. È da evitare, in ogni caso, il brusco abbassamento della pressione arteriosa, che favorisce l'ipoperfusione cerebrale e coronarica. Particolare attenzione deve essere utilizzata nel paziente anziano per la ridotta capacità di autoregolazione e l'aumentata sensibilità ai farmaci. I farmaci per via parenterale sono da preferire nei casi di pazienti con emorragie intracraniche, dissezione aortica, insufficienza renale acuta rapidamente progressiva, eclampsia o ipertensione maligna complicata da encefalopatia. Attualmente il farmaco più utilizzato è un calcioantagonista diidropiridinico (nifedipina) per via sublinguale. A causa della sua azione tachicardizzante, ovviamente il farmaco è controindicato in caso di dissezione aortica, angina instabile od IMA³⁶.

Sono riportati in tabella i farmaci di scelta (tab. 15.1) per le diverse emergenze ipertensive.

Protocollo terapeutico:

- Nifedipina (**Adalat** cps 10 mg o **Nifedikor** gtt): Nifedikor 10 gtt oppure Adalat 10 mg per via sublinguale (le capsule dovranno essere rotte dal paziente oppure bucate e

Profilassi antibiotica

I soggetti affetti da cardiopatie congenite od acquisite sono particolarmente esposti al rischio di endocardite batterica. Le alterazioni strutturali e morfologiche dei lembi valvolari, il prolasso della valvola mitrale e le protesi valvolari sono anch'esse condizioni a rischio. L'agente etiologico principale è rappresentato dallo **streptococco β-emolitico di gruppo A** ed in seconda linea, enterococco e staphilococchi sia coagulasi positivi che coagulasi negativi.

Sono da considerare ad **alto rischio** le seguenti condizioni:

- * cardiopatie congenite cianotizzanti
- * un precedente episodio di endocardite
- * la presenza di protesi valvolari
- * la presenza di shunts polmonari chirurgici.

Sono invece da considerare a **rischio moderato**:

- * le valvulopatie acquisite (malattia reumatica)
- * la cardiomiopatia dilatativa
- * il prolasso della valvola mitrale
- * le cardiopatie congenite non cianotizzanti.

Va ricordato che solo il 15% dei pazienti con endocardite batterica presenta nell'anamnesi manovre mediche, chirurgiche od odontoiatriche che possono determinare batteriemia e che, di conseguenza, l'impatto preventivo dell'antibiotico profilassi è in ogni caso molto modesto. Essa si fonda sul presupposto di evitare che un soggetto con vizi cardiaci congeniti od acquisiti vada incontro ad endocardite batterica dopo interventi di vario genere, potenzialmente in grado di determinare una batteriemia transitoria che si rivela innocua per un soggetto a cuore sano ma che può invece avere conseguenze molto gravi per un paziente con valvulopatia. Anche manovre chirurgiche di entità molto modesta come un'**estrazione dentaria** possono determinare una batteriemia che ha di solito breve durata (raramente più di trenta minuti). Una situazione analoga si verifica dopo **manovre endoscopiche** sulle vie urinarie quali la **cistoscopia** o sul **tratto gastroenterico** come la **colonscopia** in cui una profilassi antibiotica è quindi indicata. Gli agenti etiologici potenziali sono però diversi: streptococco viridans nel caso dell'endocardite conseguente ad interventi odontoiatrici ed enterococco in quelli urologici³.

Negli interventi odontoiatrici l'antibiotico di scelta è l'amoxicillina per os che ha il vantaggio di essere altamente attiva sullo streptococco, facilmente somministrabile e bene assorbita. Il dosaggio consigliato è di 3,5 g in totale, suddivisi come indicato in tabella 16.1.

Tabella 16.1. Proflassi per l'endocardite batterica		
Antibiotico	Dosi	Osservazioni
Interventi ORL e odontoiatrici (Streptococcus viridans)		
Amoxicillina (Zimox cp 1 gr)	<ul style="list-style-type: none"> • 2 gr (2 cp) 1 ora prima dell'intervento seguiti da 1.5 gr (1 cp + 1/2 cp) 6 ore dopo la dose iniziale (solo in pazienti ad alto rischio) • nei bambini: 50 mg/kg • nei pazienti ad alto rischio (protesi valvolari) è consigliabile Vancomicina (Vancochina) 1 gr e.v. (bambini 20 mg/kg) 1 ora prima; non sono necessarie altre dosi. 	Nei soggetti allergici alle β -lattamine usare eritromicina (Eritrocina cp 500 mg) 1.5 gr (3 cp) per os 2 ore prima seguiti da 0.5 g (1 cp) dopo 6 ore (bambini 10 mg/kg).
Interventi urologici e gastroscopici (Enterococco)		
Ampicillina (Ampital fl 0.5-1 gr) Gentamicina (Gentalyn fl da 10-80-120 mg)	<ul style="list-style-type: none"> • Ampicillina 2 g e.v.o.i.m. (nei bambini 50 mg/kg) associata a Gentamicina 1.5 mg/kg i.m. (nei bambini 2 mg/kg) 30' prima da ripetersi poi dopo 8 h nei pazienti ad alto rischio. 	Amoxicillina (Zimox) 2 gr per os 1 ora prima e 1.5 gr 6 ore dopo. In caso di allergia alle penicilline: Vancomicina (Vancochina) 1 gr (nei bambini 20 mg/kg) e.v.o.i.m. 1 h prima + Gentamicina 1.5 mg/kg (bambini 2 mg/kg) i.m. o e.v. da ripetere dopo 8-12 ore.

Fattori di rischio per le malattie coronariche

17

Ridurre i fattori di rischio è il principale approccio clinico alla prevenzione della patologia e della mortalità per malattie coronariche. Studi epidemiologici hanno chiaramente dimostrato che fattori di rischio come la **dislipidemia**, l'**ipertensione** ed il **consumo di tabacco** agiscono in sinergia. Il concetto di identificazione e modificazione del fattore di rischio si basa sulla premessa che l'esposizione a certi fattori incidentali ed ambientali aumenta statisticamente il rischio di sviluppare una patologia, e che il mutamento di queste condizioni diminuisce il rischio³. In ogni caso un determinato fattore può anche non stare in rapporto di causa-effetto con la patologia, ma può semplicemente essere un segnale non specifico del processo patologico. I principali fattori di rischio delle malattie coronariche sono la **dislipidemia** (ipercolesterolemia e trigliceridemia), l'**ipertensione**, il **diabete mellito**, il **consumo di tabacco**. Altri fattori di rischio includono la **sedentarietà**, l'**obesità**, una **storia familiare di malattie coronariche**, l'**età** (superiore a 65 anni), il **Sesso**, **fattori emostatici**, l'**iperomocisteinemia**, il **consumo di alcool** e **fattori psicologici**.

Ipercolesterolemia

È il tipo di dislipidemia più chiaramente associato all'aumento del rischio coronarico. Il rischio coronarico aumenta in presenza di elevati livelli di colesterolo e può essere ridotto diminuendo i livelli plasmatici di colesterolo. Gli ultimi trials hanno posto attenzione sui valori di colesterolo LDL come maggiormente associati a rischio coronarico. Il recente **ATP** (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III) ha, perciò, sottolineato, per i pazienti con CAD documentata o sospetta, che i valori target di colesterolo LDL devono essere ≤ 100 mg/dl.

Ipertrigliceridemia

La relazione tra trigliceridi e malattie cardiovascolari non è ben definita come nel caso del colesterolo. La prova epidemiologica suggerisce che anche i trigliceridi giocano un ruolo importante nella determinazione della malattie cardiovascolari. I valori di trigliceridemia devono essere inferiori a 160 mg/dl nei maschi, inferiori a 135 mg/dl nelle donne.

Uso di tabacco

Nel Framingham Heart Study la mortalità cardiovascolare è aumentata del 18% negli uomini e del 31% nelle donne per ogni 10 sigarette al giorno fumate. Inoltre, l'uso dei prodotti del tabacco, negli individui con altri fattori di rischio ha un effetto sinergico sulla patologia e mortalità: fumare incrementa il rischio di malattie cardiovascolari, colpo apoplettico, infarto e malattie vascolari periferiche, ipertensione arteriosa. Anche l'esposizione passiva al fumo può aumentare il rischio di malattie cardiovascolari di chi non ha mai fumato.

Ipertensione

Numerosi studi epidemiologici in popolazioni geograficamente ed etnicamente diverse hanno stabilito una relazione diretta tra l'aumento dei valori pressori e l'incidenza di malattie cardiovascolari e stroke. È da sottolineare che spesso l'ipertensione si associa ad altri fattori di rischio, in particolare al diabete mellito, sindrome di insulino-resistenza (sindrome X), obesità, anomalie della coagulazione. La valutazione di altri fattori di rischio che coesistono con l'ipertensione è di particolare importanza perché il controllo della pressione con alcuni farmaci può influire in modo negativo su altri fattori di rischio (ad es. β -bloccanti e diuretici tiazidici influenzano negativamente l'assetto lipidico e glucidico) (vedi appendice VII valori di pressione arteriosa normale e patologica).

Diabete mellito

La malattia cardiovascolare è la maggiore complicanza del diabete mellito insulino e non insulino dipendente. Inoltre, il diabete spesso coesiste con altri fattori di rischio come l'obesità, la dislipidemia e l'ipertensione. Alla luce della prevalenza elevata del diabete, quest'ultimo diventa forse il fattore di rischio più importante da valutare.

Fattori di rischio minori³ coinvolti nello sviluppo delle malattie cardiovascolari sono rappresentati dalla **sedentarietà**, dall'**obesità**, e da **fattori di rischio non modificabili** come la **storia familiare positiva per malattie coronariche**, l'**età** (l'età superiore a 65 anni aumenta la probabilità di malattie coronariche), il **sesso** (il sesso maschile è maggiormente colpito anche se l'incidenza di malattie coronariche aumenta rapidamente nelle donne in menopausa). Altri fattori di rischio sono rappresentati da un aumento dei livelli di **fibrinogeno**, da un aumento dei livelli di **omocisteina**, dall'aumento del consumo di **alcool**, dalla prevalenza di **personalità di tipo A** (personalità competitiva, ambiziosa in costante lotta con l'ambiente), bassi livelli di antiossidanti in circolo.

Dissecazione aortica: 18

diagnosi e management

Le nuove metodiche di imaging, l'allungamento delle aspettative di vita della popolazione, l'esposizione per un lungo periodo di tempo ad elevati valori pressori, sono tutti fattori favoriti lo sviluppo di patologie dell'aorta acute e croniche.

18.1. Etiologia della dissecazione aortica

Due fattori emergono per importanza nella genesi di questa condizione: l'**ipertensione arteriosa** e la **lassità della tunica media**. Tutte le patologie che danneggiano la tunica media dell'aorta possono, a causa dell'elevato stress di parete presente, provocare dilatazione aortica con formazione di aneurisma che può successivamente evolvere in emorragia intramurale, dissecazione aortica o rottura della parete³⁹. I disordini del tessuto connettivo che possono coinvolgere la parete aortica sono principalmente la sindrome di Marfan, la sindrome di Ehlers-Danlos e le forme familiari di aneurisma e dissecazione dell'aorta toracica. La *sindrome di Marfan* ha un'incidenza di 1 su 7000: è una patologia genetica autosomica dominante a penetranza incompleta; il comune denominatore di tutte le forme fenotipiche della sindrome è una patologia nella de-differenziazione delle cellule vascolari lisce che determina non solo la classica progressione dell'aterosclerosi e della formazione di aneurismi, ma incrementa anche la lisi della componente elastica della parete vascolare. La *sindrome di Ehlers-Danlos* è un eterogeneo gruppo di disordini ereditari del tessuto connettivo caratterizzati da ipermobilità articolare, iperestensibilità cutanea e fragilità tissutale. In tabella 18.1 sono elencate altre condizioni a rischio per dissecazione aortica.

Tabella 18.1. Condizioni a rischio per dissecazione aortica

<i>Iipertensione arteriosa a lungo non controllata</i>
- fumo, dislipidemia, droga (cocaina, crack)
<i>Disordini del tessuto connettivo</i>
- fibrillinopatie ereditarie
Sindrome di Marfan
Sindrome di Ehlers-Danlos
- malattie vascolari ereditarie
- Valvola aortica bicuspidale
Coartazione aortica
- malattie infiammatorie vascolari
Arterite a cellule giganti
Arterite di Takayasu
Malattia di Berger
Sifilide
Malattia di Ormond

Tabella 18.1. Segue

Trauma da decelerazione

- incidenti stradali
- caduta da grandi altezze

Fattori iatrogeni

- cateteri od altri strumenti per interventi sui vasi
- chirurgia valvolare od aortica

Ciampaggio aortico**Anastomosi dei grafts****Patch di aortoplastica****Fragilità della parete aortica**

Modificato da Nabeer, Eagle: "Aortic Dissection: new frontiers in diagnosis and management" *Circulation* 2003.

18.2. Classificazione della dissecazione aortica

La classificazione di Stanford distingue due tipi di dissecazione aortica: tipo A e tipo B. È definita **tipo A** ogni dissecazione che coinvolge l'aorta ascendente e **tipo B** ogni dissecazione che *non* la coinvolge (fig. 18.1).

Secondo la classificazione di De Bakey si distingue un **tipo I** (dissecazione che coinvolge interamente l'aorta), **tipo II** (dissecazione che coinvolge solo l'aorta ascendente) e **tipo III** (dissecazione limitata all'aorta discendente ed all'arco) (fig. 18.1).

La dissecazione aortica è caratterizzata da un rapido sviluppo del flap intimale che separa il vero lume dal falso. La dissecazione si può espandere coinvolgendo la parete

aortica in modo anterogrado o retrogrado, causando complicanze come sindrome da malperfusione da ostruzione statica o dinamica (dalle arterie coronarie alle iliache), tamponamento cardiaco, insufficienza aortica. Da un punto di vista fisiopatologico è difficile prevedere la progressione della dissecazione dopo l'evento acuto: elementi per valutare il rischio sono rappresentati dalla trombosità del falso lume, l'evidenza di persistente comunicazione, l'entità del falso lume. La storia naturale è prognosticamente diversa in pazienti con coinvolgimento dell'aorta ascendente ed in pazienti con dissecazione confinata alla parte distale dell'arco ed all'aorta discendente.

Tipo A (dissecazione prossimale): la dissecazione acuta dell'aorta ascendente è frequentemente letale, con una frequenza di mortalità dell'1-2% nelle prime ore dall'insorgenza dei sintomi. L'improvviso dolore toracico violento (a coltellata) (85%) e/o il dolore al dorso (46%) sono i caratteristici sintomi di presentazione; sintomi comuni sono il dolore addominale, la sincope e lo stroke. Si può verificare la rottura intrapericardica (tamponamento cardiaco), il coinvolgimento di una o più coronarie con conseguente ischemia/infarto, può essere compromessa la perfusione cerebrale. Inoltre, il coinvolgimento della valvola aortica che può determinare scompenso cardiaco acuto, l'estensione della dissecazione che determina la scomparsa dei polsi arteriosi e/o insufficienza renale, l'età avanzata sono associati ad un rischio più elevato. La dissecazione acuta di tipo A è un'*emergenza chirurgica*. La sola terapia medica è associata ad una frequenza di mortalità di quasi il 20% a 24 ore dalla presentazione, del 30% a 48 ore, 40% a sette giorni e 50% ad 1 mese. L'intervento chirurgico, invece, presenta una frequenza di mortalità del 10% a 24 ore, 13% a sette giorni, e quasi 20% a 30 giorni³⁹. Le più comuni cause di morte sono rappresentate da rottura aortica, stroke, ischemia viscerale, tamponamento cardiaco ed insufficienza circolatoria. Le attuali tecniche chirurgiche si basano sulla sostituzione dell'aorta ascendente e dell'apparato valvolare (se necessario), il falso lume eventualmente presente a livello dell'aorta discendente va incontro in più del 10% dei casi ad obliterazione spontanea nel postoperatorio.

Tipo B (dissecazione distale): la dissecazione aortica acuta dell'aorta discendente è meno letale rispetto alla dissecazione di tipo A, ma non significativamente diversa per ciò che riguarda la presentazione clinica. I sintomi che si manifestano più frequentemente sono rappresentati da dolore improvviso e violento al dorso (64%), al torace (63%) o all'addome (43%). Lo stroke è meno frequente (21%)³⁹, in alcuni casi è stato documentato ischemia alla gamba o neuropatia ischemica periferica. I pazienti con dissecazione di tipo B non complicata, hanno una sopravvivenza a trenta giorni del 10%³⁹. Al contrario, lo sviluppo di ischemia alla gamba, di insufficienza renale, ischemia dei visceri addominali o emorragia della parete del vaso contenuta dopo un intervento chirurgico urgente, mostra una frequenza di mortalità del 20% a due giorni e del 25% a trenta giorni³⁹. L'uso di droghe (cocaina) sembra predisporre allo sviluppo di dissecazione dell'aorta discendente.

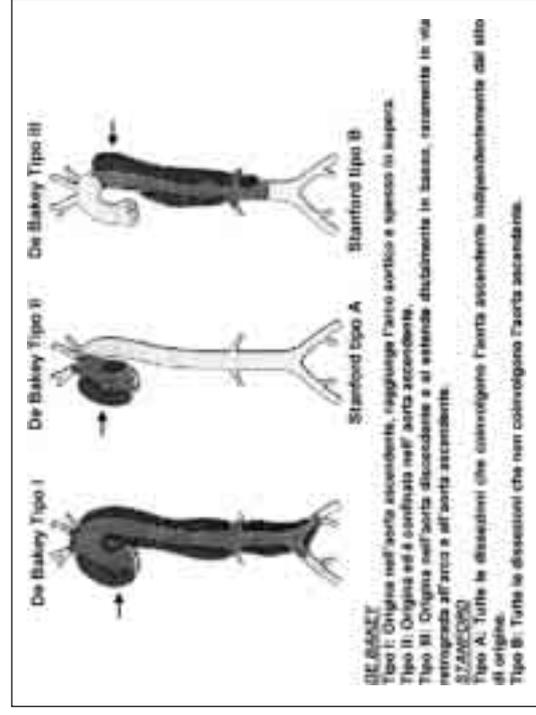


Figura 18.1. ACC/AHA 2002: Classificazione delle dissecazioni aortiche

18.3. Diagnosi

Presentazione clinica

Segni tipici di dissezione sono l'insorgenza acuta del dolore al torace e/o al dorso, a volte irradiato o migrante. Frequentemente è presente una storia di ipertensione cronica o segni evidenti di disordini del tessuto connettivo.

Le manifestazioni cliniche della dissecazione aortica acuta sono dominate da specifici che sindromi di malperfusione legata all'ostruzione dei vasi collaterali che si dipartono dall'aorta sede di dissezione.

In più del 20% dei pazienti la dissecazione può esordire con sincipo associata a dolore toracico tipico o a disturbi neurologici. Anche il tamponamento cardiaco può portare a severa ipotensione e a successiva sincipo. La sincipo, inoltre, può essere causata dalla intensità del dolore, dall'ostruzione dei vasi cerebrali o dall'attivazione dei barocettori aortici.

Il quadro clinico, che inizialmente è dominato dal dolore toracico, a seconda delle caratteristiche anatomiche della dissezione può arricchirsi di altre manifestazioni: quando è coinvolta la valvola aortica con severa insufficienza, lo scompenso cardiaco è il sintomo dominante; l'espansione del falso lume con coinvolgimento dei vasi cerebroarteriali provoca manifestazioni cerebrovascolari; il coinvolgimento nella dissecazione delle arterie intercostali da entrambi i lati determina paraplegia; il coinvolgimento del tronco celiaco (circa 8% dei casi³⁹) o dell'arteria mesenterica (8-13% dei casi³⁹) determina dolore addominale, aumento delle proteine della fase acuta, e della lattico deidrogenasi (LDH); il coinvolgimento delle arterie renali determina oliguria ed anuria.

Segni e sintomi

L'assenza dei polsi periferici all'esame fisico è un importante indice di coinvolgimento dei vasi collaterali.

Un importante soffio diastolico indicativo di insufficienza aortica è presente nel 40-50% dei pazienti con dissecazione prossimale

Segni di coinvolgimento pericardico come turgore delle giugulari o polso paradossale possono confermare rapidamente le diagnosi.

Anche lo shock può essere un segno iniziale: dovuto al tamponamento cardiaco, alla compressione coronarica, all'insufficienza aortica acuta, all'eccessiva emorragia.

In più del 30% dei pazienti i sintomi di dissecazione aortica possono essere simili ad altre condizioni acute: sindrome coronarica acuta, aneurisma non disseccante, pericardite, embolia polmonare, stenosi aortica, colecistite acuta. Di conseguenza la diagnosi differenziale deve essere effettuata ogni qual volta ci troviamo di fronte a sintomi come: sincipo, dolore toracico, dolore al dorso, dolore addominale, stroke, insorgenza improvvisa di scompenso cardiaco, differenze tra i polsi periferici, sindromi da malperfusione delle estremità o degli organi addominali.

A complicare ancora di più la diagnosi, in alcuni casi di dolore e sintomi tipici per dissecazione aortica, la positività dei markers di danno miocardico potrebbero essere dovuti all'estensione della dissecazione con coinvolgimento dell'ostio delle coronarie.

Iniziali steps diagnostici

Rx torace: è anormale nel 60-90% dei casi di sospetta dissecazione.

ECG: in alcuni casi è normale, in altri (coinvolgimento dell'ostio coronarico) presenta importanti segni di ischemia.

Markers biochimici: non ci sono markers specifici per la dissecazione.

In realtà la diagnosi di certezza è essenzialmente legata alla visualizzazione del flap intimale che separa il falso lume dal vero lume. Nell'IRAD³⁹ (International Registry of Aortic Dissection) I test diagnostici utilizzati in un primo momento sono: l'ecocardiogramma transtoracico e il transesofageo nel 33% dei casi, la TC nel 61% dei casi, la risonanza magnetica nel 2% e l'angiografia nel 4%.

In realtà la metodica ecografica transesofagea e la angio-TC, sono attualmente quelle che riescono a fare diagnosi e a rispondere agli interrogativi del chirurgo: identificare il flap intimale, l'estensione della dissecazione, se anterograda o retrograda, vero lume e falso lume, presenza di placche ulcerate, presenza di lesioni multiple, presenza di versamento pericardico o di versamento pleurico (quest'ultimo legato ad un'elevata frequenza di mortalità: > 50%)³⁹.

In presenza di flusso nel falso lume, l'esatta localizzazione del flap e di una dissecazione anterograda o retrograda è indispensabile per la terapia: una dissecazione retrograda con coinvolgimento dell'aorta ascendente e presenza di flap a livello dell'istmo costituisce un'indicazione all'intervento chirurgico.

18.4. Management terapeutico

Trattamento medico

I pazienti con sospetta dissecazione aortica devono essere trasferiti in un reparto di terapia intensiva con monitoraggio delle funzioni vitali. Il dolore e la pressione arteriosa possono essere controllati (il target deve essere un valore di PA sistolica di 110 mmHg⁴⁰) con l'utilizzo di morfina solfato e somministrazione e.v. di β-bloccanti (metoprololo, propranololo o labetalolo) o in associazione con farmaci vasodilatatori (sodio nitroprusiato) o ACE-inibitori. Verapamil o Diltiazem e.v. possono essere utilizzati in caso di controindicazioni ai β-bloccanti. Se la monoterapia con farmaci β-bloccanti non basta per la riduzione dei valori pressori può essere associato sodio nitroprusiato alla dose di 0.3 μg/kg/min. In pazienti normotesi o ipotesi per la presenza di scompenso cardiaco o versamento pericardico è necessario prima infondere liquidi. I pazienti con importante instabilità emodinamica, dovrebbero essere intubati, assistiti

con ventilazione meccanica e sottoposti con urgenza ad ecotrassonografico di angioTC. Nei rari casi di diagnosi di tamponamento cardiaco mediante ecocardiogramma transtoracico è indicato l'intervento chirurgico in urgenza con sternotomia, la pericardio-centesi, infatti, potrebbe peggiorare il quadro emodinamico ed aumentare l'emorragia con conseguente shock.

Trattamento chirurgico

Lo scopo della terapia chirurgica nella dissecazione prossimale tipo A (tipo I, II) è la prevenzione della rottura aortica con conseguente sviluppo di versamento pericardico che potrebbe portare a tamponamento cardiaco e morte. Allo stesso modo, l'insufficienza aortica acuta e l'ostruzione del flusso per il coinvolgimento degli osti coronarici, richiede un intervento chirurgico urgente. Quando la dissecazione si estende all'arco aortico od all'aorta discendente, la resezione completa del flap intinale potrebbe non essere possibile o potrebbe essere effettuata una sostituzione parziale o completa dell'arco. Nella maggior parte dei casi, in pazienti con sindrome di Marfan, per l'alterata composizione della parete media del vaso, è utile effettuare una sostituzione completa con tubo valvolato e reimpianto delle coronarie. Attualmente le indicazioni chirurgiche per il trattamento della dissecazione di tipo B (tipo III) sono limitate alla prevenzione delle complicanze pericolose per la vita del paziente: dolore refrattario alla terapia medica, una rapida espansione del diametro della parete aortica, lo sviluppo di un ematoma periaortico o mediastinico con segni di imminente rottura del vaso.

Terapia interventistica

Attualmente la terapia endovascolare non ha molte indicazioni nell'ambito della dissecazione aortica. I casi in cui il paziente si giova della terapia interventistica sono rappresentati dai casi di malperfusionazione degli organi vitali a causa del coinvolgimento delle biforcazioni e dei rami aortici collaterali. Il segmento dell'aorta toracica è quello più frequentemente trattato: viene utilizzato uno stent ricoperto di dacron che determina a lungo termine rimodellamento aortico. Vari casi di compressione del vero lume determinano una sindrome di malperfusionazione: questi casi sono in genere trattati con l'approccio endovascolare. Una dinamica invaginazione dell'intima, il collasso del vero lume aortico, l'occlusione statica o dinamica di uno o più rami collaterali vitali, o la formazione di un falso aneurisma dovuto ad un chiaro flap d'ingresso. Lo scopo del trattamento include la ricostruzione dell'aorta toracica contenente il flap intinale di ingresso, in modo da provocare la trombosi del falso lume, il rimodellamento della parete aortica e la garanzia del flusso alle branche laterali dell'aorta. Per riassumere, sono riportate nella tabella 18.2 le principali indicazioni ai vari tipi di intervento.

Tabella 18.2. Terapia della dissecazione aortica

Chirurgica

- Trattamento di scelta nella dissecazione aortica acuta di tipo A.
- Dissecazione aortica acuta di tipo B complicata da:
 - estensione retrograda in aorta ascendente
 - dissecazione in paziente con Sindrome di Marfan
 - rottura od imminente rottura (es. formazione di un aneurisma sacciforme) (stenting?),
 - progressione della dissecazione con compromissione degli organi vitali (stenting?).

Medica

- Trattamento di scelta nella dissecazione di tipo B non complicata.
- Stabile ed isolata dissecazione dell'arco.
- Dissecazione di tipo B stabile (cronica, insorgenza da più di due settimane).

Terapia Interventistica

- Stents-graft quando il vero lume è compresso dal falso.
- Dissecazione di tipo B instabile.
- Sindrome di malperfusionazione.
- Dissecazione stabile di tipo B.

Da Nienaber and Eagle: "Aortic Dissection diagnosis and management" Circulation 2003.

18.5. Follow-Up

L'ipertensione arteriosa, l'età avanzata, il diametro dell'aorta, la presenza di un chiaro falso lume e la sindrome di Marfan sono tutti indicatori di pazienti ad alto rischio. Tutti i pazienti, in particolare quelli ad alto rischio, devono essere trattati con una terapia medica aggressiva (40), visite cardiologiche di follow-up e indagini strumentali seriali. Il rischio maggiore è presente nei primi mesi dopo l'approccio terapeutico. Una pietra miliare della terapia medica successiva è rappresentata dai β -bloccanti. Oltre al trattamento dell'ipertensione, questi farmaci ritardano l'ectasia aortica associata a sindrome di Marfan; i valori di pressione arteriosa devono essere mantenuti inferiori a 135/80 mmHg e, in pazienti con Sindrome di Marfan inferiori a 130/80 mmHg. È raccomandato un follow-up mediante tecnica di imaging a 1, 3, 6, 9 e 12 mesi dopo l'evento acuto. Il raggiungimento di un diametro dell'aorta ascendente di 5 o 5.5 cm è un'indicazione alla chirurgia in pazienti con sindrome di Marfan (40). Per tutti gli altri pazienti il diametro limite è ≥ 6 cm (40).

Sindrome di Wolff-Parkinson-White: trattamento

19

La sindrome descritta nel 1930 per la prima volta da Wolff, Parkinson e Withe (sindrome di WPW) è caratterizzata da accessi di tachicardia parossistica sopraventricolare reciprocante. Tale sindrome riconosce come substrato anatomico la presenza di una via anomala che mette in comunicazione atrio e ventricolo bypassando il sistema nodo-hisiano. Tali vie sono costituite da tessuto muscolare che non è andato incontro a regressione fibrotica durante la vita fetale, mantenendo, pertanto, contiguità elettrica tra atrio e ventricolo. La presenza della via accessoria non è sinonimo di presenza di sintomi, in alcuni casi può essere soltanto un riscontro ECGrafico occasionale. Gli episodi tachiaritmici possono limitare l'attività fisica e, in alcuni casi, causare morte improvvisa in seguito ad accessi di fibrillazione atriale con rapida risposta ventricolare e conseguente fibrillazione ventricolare.

Il quadro elettrocardiografico è caratterizzato dalla presenza di un intervallo di conduzione A-V breve, dalla presenza di una iniziale deformazione del QRS (onda delta, Δ , dovuta alla precoce attivazione ventricolare attraverso la via anomala), dallo slargamento del complesso QRS e dalla presenza di alterazioni secondarie del tratto ST-T.

All'ECG di superficie si può ragionevolmente localizzare la sede della via anomala in base alla morfologia ed alla polarità dell'onda Δ nelle varie derivazioni. Con l'avvento delle tecniche di mappaggio sono state descritte nuove localizzazioni, per tale motivo la tabella 19.1 deve essere considerata incompleta ed in continuo aggiornamento.

Tabella 19.1. Classificazione delle vie accessorie

Sede della via accessoria	D ₁	D ₂	D ₃	aVR	aVL	aVF	V ₁	V ₂	V ₃	V ₄	V ₅	V ₆
Anteriore sinistra	±	+	+	-	-	+	+	+	+	+	±	±
Laterale sinistra	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-	-
Posteriore sinistra	+	-	-	±	+	-	+	+	+	+	+	+
Parasettale posteriore sinistra	+	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+
Anteriore destra	+	+	±	-	±	+	-	-	+	+	+	+
Laterale destra	+	±	-	-	+	-	-	±	+	+	+	+
Posteriore destra	+	-	-	-	+	-	±	±	+	+	+	+
Parasettale posteriore destra	+	-	-	±	+	-	±	+	+	+	+	+

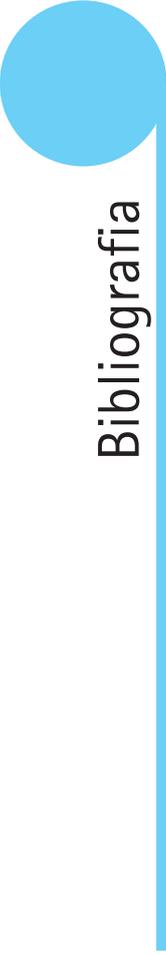
I segni + e - indicano la polarità delle onde Δ. I simboli q, QS, R, S indicano l'aspetto del QRS.

Gli accessi di tachicardia parossistica riconoscono come substrato anatomico la presenza di un circuito di rientro che coinvolge l'atrio, il ventricolo, il sistema nodo-hissiano e la via accessoria. La morte improvvisa può essere spiegata dalle caratteristiche elettrofisiologiche della via accessoria: l'elevata velocità di conduzione ed il periodo refrattario anterogrado breve; ciò potrebbe spiegare la comparsa di FV durante accessi di FA.

Trattamento:

- Accesso di **tachicardia da rientro**: in caso di compromissione emodinamica è da eseguire la cardioversione elettrica. Nella maggior parte dei casi vi è stabilità emodinamica, ed il cardine della terapia è rappresentato dai farmaci della classe IC che agiscono inibendo i canali del sodio (es. flecainide **Almarytm** 1-2 mg/kg in 10 min o propafenone **Rytonorm** 2 mg/kg/min in 5-10'), attraverso i quali spesso si interrompe il circuito di rientro, agendo sulla via anomala.
- Prevenzione degli accessi: per la prevenzione delle crisi, può essere continuata la terapia per os con gli stessi farmaci (es. flecainide **Almarytm** cp 100 mg × 2/die; propafenone **Rytonorm** cp 150 mg × 3/die).

La frequenza elevata delle crisi, la scarsa tollerabilità emodinamica e la breve durata del periodo refrattario anterogrado della via allo studio elettrofisiologico endocavitario pongono indicazione ad intervento di ablazione trancatetere della via anomala.



Bibliografia

1. Grossman W, *Cateterismo cardiaco ed angiografia*, Piccin editore Padova.
2. ANMCO, *Trattato di Cardiologia*, Dicembre 2000 Excerpta Medica editore.
3. Braunwald E, *Heart Disease*, a textbook of cardiovascular medicine 6 edition W.B. Saunders Company.
4. ACC/AHA/ACP-ASIM Pocket Guidelines, *Management of patients With Chronic Stable Angina*, Task Force on Practice Guidelines March 2000.
5. Ministero della salute. Note CUF.
6. ACC/AHA, *Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina*, Circulation January 7/14 2003.
7. Opie Lionel H, *Farmaci per il cuore*, 4 edizione Centro Scientifico Editore.
8. ACC/AHA 2002, *Guideline Update for the Management of Patients With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction*, Summary Article. Journal of the American College of Cardiology, September, 2002.
9. ACC/AHA 2002, *Guideline Update for the Management of Patients With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction*, Journal of the American College of Cardiology, March, 2002.
10. Elliot M Antman et al, *The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non-ST Elevation MI*, JAMA, August 16, 2000 Vol. 284, No.7.
11. ACC/AHA 1999, *Guideline for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction*, Circulation, 1999; 100: 1016-1030.
12. European Society of Cardiology, *Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting with ST-segment Elevation*, European Heart Journal, 2003; 24: 28-66.
13. Galvani M, Panteghini M, Ottani F, et al, *La nuova definizione di infarto miocardico: analisi del documento di consenso ESC/ACC e riflessioni sull'applicabilità alla realtà sanitaria italiana*, Ital Heart J Suppl Settembre 2002; 3 (9): 955-970.
14. Mongiardo A, Ferraro A, Ceravolo R, Mascaro G, Curcio A, Campopiano E, Indolfi C, *Mechanism of troponin and CK-MB release after percutaneous coronary interventions*, Ital Heart J. 2002 Mar; 3 (3 Suppl): 270-4.
15. Robbins, *Le basi patologiche delle malattie* ed PICCIN IV edizione.
16. Zimetbam PJ, Josephon ME, *Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction*, NEJM 348: 933-940; 2003.
17. Magnani B, *Cardiologia*, ed UTET.
18. Meucci F, *A Guide to Interpretation of Hemodynamic Data in the Coronary Care Unit*, Scott W. Sharkey M.D. Lippincott Raven Publishers Philadelphia, New York.
19. ACC/AHA 1999, *Guideline for the Coronary Angiography*, Journal of the American College of Cardiology, May, 1999; vol. 33; n. 6: 1756-1824.
20. ACC/AHA 2001, *Guideline for Percutaneous Coronary Intervention*, Journal of the American College of Cardiology, June, 2001; vol. 37: 2239 I-LXVI.
21. FIC, ANMCO, SIC, *Documento di Consenso Infarto miocardico acuto con ST elevato persistente: verso un appropriato percorso diagnostico-terapeutico nella comunità*, Ital Heart J Suppl 2002; 3 (11): 1127-1164.
22. ACCF, SCAI, SIC, GISE, *CathSap II*, programma di aggiornamento e autovalutazione in cardiologia interventistica.

23. Gibson CM et al, *TTMI frame count*, Circulation, 1993 (5): 879.
24. Harrison, *Principi di Medicina Interna*, ed. McGraw-Hill.
25. Indolfi C, Ross J, *The role of heart rate in myocardial ischemia and infarction: implications of myocardial perfusion-contraction matching*, Progress in Cardiovascular Diseases, 26: 1:61-74, 1993.
26. *Guida all'impiego pratico dell'Amiodarone*, UTET Aprile 2002.
27. Cho L, Topol EJ, Balog C, Foody JM et al, *Clinical Benefit of Glycoprotein IIb/IIIa Blockade with Abciximab is Independent of Gender*, JACC, vol. 36, n. 2, 2000 August: 381-6.
28. *Inhibition of the Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor with Tirofiban in Unstable Angina and Non Q wave Myocardial Infarction PRISM PLUS study*, N Engl J Med 1998; 338: 1488-1497.
29. Theroux P, Alexander J, Pharand C et al. *Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Blockade Improves Outcomes in Diabetic Patients Presenting with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction*, Circulation, 2000; 102: 2466-2472.
30. Moliterno DJ, Di Battiste PM, Stone GW et al, *Risultati a 6 mesi del confronto diretto tra Tirofiban e Abciximab nella rivascolarizzazione coronarica percutanea con impianto di stent: follow-up dello studio TARGET*, Lancet, vol. 360: 355-360.
31. Agnelli G, Moia M, *Terapia Antitrombotica*, Linee guida commentate dell'American College of Chest Physicians (ACCP) Dic. 2001.
32. American Heart Association, *Manuale di ACLS*, Centro Scientifico Editore, 1997.
33. Andreucci VE, *Nefrologia*, Liviana Medicina Editore. 1993.
34. AHA/ACC, *Foundation Guide to Warfarin Therapy*, Circulation 2003; 107: 1692-1711.
35. Ghigliotti G, Olivotti L, Bertero G, *Terapia e prevenzione dell'embolia polmonare*, Il Cardiologo vol. 2: 140-150, dicembre 2002.
36. Tufano R et al, *Emergenze medico chirurgiche*, ed UTET, 1998.
37. Lotto A, *Emergenze in cardiologia*, ed Mediamix, 1992.
38. Khot UN et al, *Nitroprusside in critically III patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis*, NEJM vol 348: 1756-1763.
39. Nienaber CA, Eagle KA, *Aortic Dissection: New Frontiers in Diagnosis and Management - Part I: from etiology to diagnostic strategies*. Circulation 2003; 108: 628-635.
40. Nienaber CA, Eagle KA, *Aortic Dissection: New Frontiers in Diagnosis and Management - Part II: therapeutic management and follow-up*. Circulation 2003; 108: 772-778.

Appendice

Appendice I

Terapia Fibrinolitica nell'IMA con ST sopra: indicazioni e controindicazioni

	SI	NO
Dolore toracico in atto (\geq 20 minuti e $<$ 12 ore)	X	
Paziente orientato e collaborante	X	
Età $>$ 35 anni (40 se donna)	X	
Storia di stroke o TIA		X
Disturbi della coagulazione noti		X
Emorragia interna attiva da meno di 2 settimane		X
Intervento chirurgico o trauma da meno di 2 settimane		X
Malattia terminale		X
Insufficienza epatica o renale		X
Uso di anticoagulanti		X
Pressione arteriosa $>$ 180/110 mmHg (controindicazione relativa)		X
Alterazioni elettrocardiografiche (ST sopra persistente o BBsn di nuova insorgenza)	X	
Controindicazioni alla terapia fibrinolitica		
Controindicazioni assolute		
Emorragia interna attiva (escluso flusso mestruale)		X
Sospetta dissecazione aortica		X
Recente trauma cranico o neoplasia intracranica		X
Anamnesi di stroke di natura emorragica		X
Chirurgia maggiore o trauma $<$ 2 settimane		X
Controindicazioni relative		
Pressione arteriosa $>$ 180/110 in almeno due misurazioni		
Anamnesi di ipertensione arteriosa cronica e grave con o senza trattamento farmacologico		
Ulcera peptica attiva		
Anamnesi per accidente cerebrovascolare		
Nota diatesi emorragica od uso corrente di anticoagulanti		
Rianimazione cardiopolmonare prolungata o traumatica		
Retinopatia diabetica emorragica od altre condizioni oftalmiche emorragiche		
Gravidanza		
Precedente trattamento con streptochinasi o APSAC (nei primi 6-9 mesi dalla somministrazione), in caso di riutilizzo di streptochinasi		

Appendice II

Uso degli inibitori della GB IIb/IIIa nelle sindromi coronariche acute con ST sotto (UA/NSTEMI): indicazioni e controindicazioni.

	SI	NO
Pazienti ad alto rischio (persistenza di ST sotto, Trop +)	X	
Abciximab se è programmata PCTA nelle 24 ore	X	
Abciximab se è programmata una PTCA dopo 24 ore		X
Tirofiban o Eptifibatide in pazienti ad alto rischio se non è programmata PTCA (classe II-A)	X	
Un inibitore (subito prima di una procedura) in aggiunta ad eparina, aspirina, clopidogrel quando è pianificata una PTCA	X	
Prevenzione delle complicanze cardiache di tipo ischemico in pazienti sottoposti ad intervento sull'albero coronarico per via percutanea	X	
Emorragia interna in atto o entro 30 giorni dall'inizio del trattamento		X
Accidente cerebrovascolare nei 30 giorni precedenti		X
Recente intervento chirurgico o trauma a livello cranico o spinale (entro 6 settimane precedenti)		X
Neoplasia intracranica		X
Malformazione artero-venosa od aneurisma		X
Diatesi emorragica conclamata		X
Iperensione grave non controllata (Pas > 200 mmHg o Pad > 110 mmHg)		X
Uso di anticoagulanti		X
Trombocitopenia preesistente (< 100.000/mm ³)		X
Tempo di protrombina > 1.2 volte i valori di normalità od INR ≥ 2.0		X
Vasculite, Retinopatia ipertensiva o diabetica		X
Grave insufficienza epatica o renale		X

Appendice III

Uso del Clopidogrel nelle sindromi coronariche acute con ST sotto (UA/NSTEMI): indicazioni e controindicazioni.

	SI	NO
Pazienti con angina instabile in cui non è programmata una PTCA (x 1 mese: livello di evidenza A, x 9 mesi: livello di evidenza B)	X	
Nei pazienti con intolleranza all'aspirina	X	
In pazienti in cui è programmata una PTCA e che non sono ad alto rischio di sanguinamento	X	
In pazienti candidati alla chirurgia cardiaca		X
Disturbi della coagulazione noti		X
Emorragia interna attiva da meno di 2 settimane		X
Insufficienza epatica o renale		X
Trombocitopenia preesistente (< 100.000/mm ³)		X

Appendice IV

TIMI risk score per le sindromi coronariche acute senza ST sopra (da 0 a 7)

Assegnare 1 punto per ciascuna caratteristica e fare la somma

Età, ≥ 65 anni	1
Almeno tre fattori di rischio per CAD	1
Significativa stenosi coronarica (stenosi coronarica primitiva ≥ 50%)	1
Alterazioni del tratto ST	1
Severi sintomi anginosi (≥ 2 episodi di angina nelle ultime 24 ore)	1
Utilizzo di aspirina negli ultimi 7 giorni	1
Elevati markers cardiaci	1
Totale	7

Fattori di rischio: fumo, dislipidemia, ipertensione, familiarità positiva per cardiopatia ischemica, diabete mellito, obesità, sedentarietà, menopausa, iperomocisteinemia, iperfibrinogenemia.

Appendice V

Risk score per l'infarto miocardico con ST sopra (da 0 a 14 punti)

Caratteristiche cliniche	Punteggio	
Età 65-74	(2 Punti)	
Età > 75	(3 Punti)	
Pressione arteriosa sistolica < 100 mmHg	(3 Punti)	
Frequenza cardiaca > 100 BPM	(2 Punti)	
Classe Killip II-IV	(2 Punti)	
ST Sopra in anteriore o B.B.Sn	(1 Punto)	
Diabete	(1 Punto)	
Iperensione	(1 Punto)	
Angina	(1 Punto)	
Peso corporeo < 67 kg	(1 Punto)	
Tempo di trattamento > 4 ORE	(1 Punto)	
Totale		
Rischio (Risk score calcolato)	% di rischio	Mortalità prevedibile a 30 gg
0	12 %	0.8 %
1	22 %	1.6 %
2	16 %	2.2 %
3	16 %	4.4 %
4	14 %	7.3 %
5	9 %	12.4 %
6	6 %	16.1 %
7	3 %	23.4 %
8	2 %	26.8 %
> 8	1 %	35.9 %

Appendice VI

Posologia generale ed orientativa dell'eparina non frazionata per via endovenosa

Dose iniziale: bolo di 1 ml da una fiala di 5 ml (5000 UI). Mantenimento: iniziare con 8-10 ml/h (800 UI se peso < 80 kg; 1000 UI/h se peso > 80 kg). Controllare ogni 6 ore aPTT e modificare il dosaggio mantenendo i valori di aPTT tra 1,5 e 2 volte i valori di base.

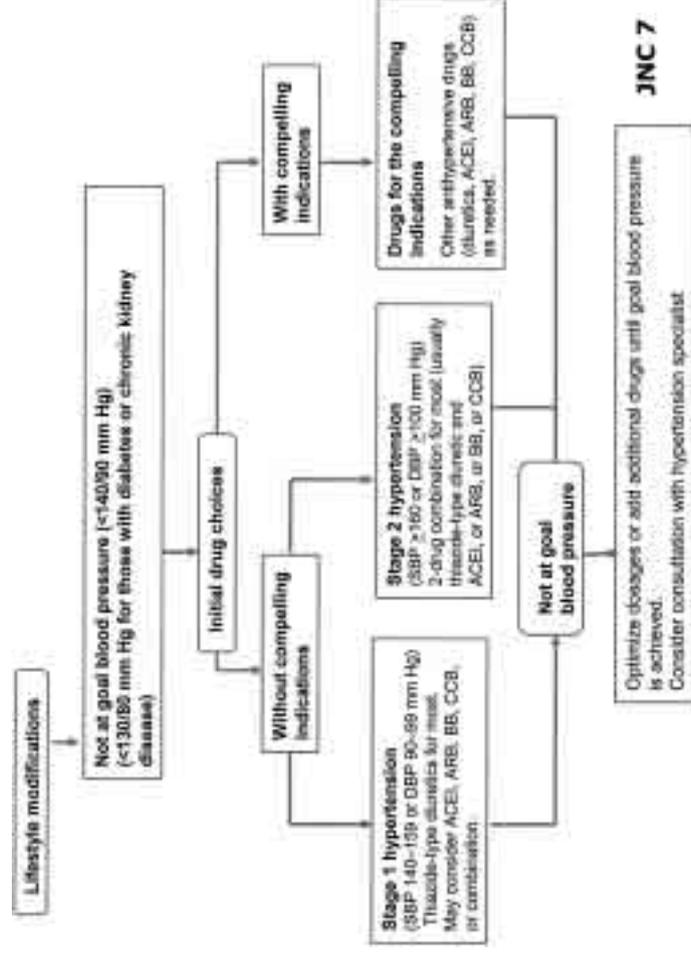
Dosaggio dell'eparina non frazionata e.v. basato sul peso corporeo				
aPTT (sec.)	Variazione di dose (UI/kg/h)	Azione aggiuntiva	aPTT successivo (h)	
< 35 (< 1,2 volte il valore normale)	4	Bolo di 80 UI/kg	6	6
35-45 (< 1,2-1,5 volte il valore normale)	0	Bolo di 40 UI/kg	6	6
46-70 (1,5-2,3 volte il valore normale)	0	0	6	6
71-90 (2,3-3 volte il valore normale)	-2	0	6	6
> 90 (> 3 volte il valore normale)	-3	Stop all'infusione per 1 h	6	6

Appendice VII

Nuova Classificazione dell'Ipertensione Arteriosa JNC 7 (2002)

BP Classification	SBP mmHg	DBP mmHg
Normal	< 120	and < 80
Prehypertension	120-139	or 80-89
Stage 1 hypertension	140-159	or 90-99
Stage 2 hypertension	≥ 160	or ≥ 100

Algoritmo per il Trattamento dell'Ipertensione Arteriosa



Appendice VIII

Stratificazione del Rischio in pazienti sottoposti ad angioplastica

I fattori di rischio sono: pregresso infarto miocardico, età, creatinina aumentata, malattia coronarica multivasale.

CLASSI	COMBINAZIONI
Classe I	Nessuno dei quattro fattori di rischio
Classe II	Un solo fattore di rischio, oppure età + creatinemia elevata, o età + malattia multivasale, o elevata creatinemia + malattia multivasale
Classe III	Infarto miocardico + età, oppure infarto miocardico + elevata creatinemia, o infarto miocardico + malattia multivasale, o età + creatinemia elevata + malattia multivasale
Classe IV	Infarto miocardico + almeno due degli altri fattori di rischio

Da: Qureshi MA et al. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1890-5

Gli schemi, le linee guida, le terapie riportate ed i nomi dei farmaci devono essere considerati indicativi. Per il rapido progresso della scienza medica, per la sua complessità, per la necessità di individualizzare la terapia medica a secondo della co-morbilità e delle necessità del singolo paziente, una verifica indipendente deve essere effettuata prima di iniziare una specifica strategia diagnostico-terapeutica.

Indice analitico

- Abciximab 14, 16, 23, 57, 127, 128, 134, 206.
 Acciottolato, aspetto a 69
 ACE-Inibitori 17, 38
 Acidosi metabolica 169
 Acidosi metabolica, trattamento 170
 Acidosi respiratoria 171
 Adalat 185, 187
 Adenosina 104
 Adesitrin 12
 Adrenalina 110
 Aggrastat 132
 Alcalosi metabolica 170
 Alcalosi respiratoria 171
 Almarytm 101, 202
 Alupent 107
 Aminofillina 139, 182
 Amiodarone 90, 103
 Amiodar 90
 Amiodarone nell'IMA 94
 Amiodarone studio EMIAT 94
 Amiodarone tossicità 94
 Amlodipina 12
 Amoxicillina 190
 Ampicillina 190
 Amplital 190
 Amrinone 117, 121
 Anemia 144
 Aneurisma coronarico 69
 Angina instabile 13
 Angina instabile classificazione 13
 Angina instabile strategia invasiva 21
 Angina instabile stratificazione del rischio 19
 Angina instabile trattamento 14, 15
 Angina stabile 3
 Angina stabile classificazione 4
 Angina stabile indicazioni coronarografia 9
 Angina stabile terapia 5
 Angina variante di Prinzmetal 78, 80
 Angioplastica coronarica 34, 51, 58
 Anion gap 169
 Ansiolin 74
 Antiaritmico 90
 Anticoagulanti orali 173
 Anticoagulanti e fibrillazione atriale 174
 Anticoagulanti e protesi valvolari 174
 Anticoagulanti e sindromi coarntiche acute 174
 Anticoagulanti e trombosi venosa profonda 173
 Anticoagulanti orali e gravidanza 175
 Anticoagulanti, emorragia durante trattamento con 174
 Anticoagulanti, management prima di un intervento chirurgico 175
 Antitrombina III 137
 Arresto cardiaco 94, 98
 ASA (acido acetil salicilico) 5, 12, 15, 38, 54, 124
 Ascriptin 124
 Astistolia 152
 Aspirina 124
 Atenol 12, 81
 Atenololo 12, 38, 81
 ATP (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III) 6
 Atropina 104
 Atropina solfato 104

- Bentelan 91
- Besametazone 91
- Beta bloccanti 5, 12, 17, 23, 38, 80, 183
- Bi-Euglucon M 56
- Brevibloc 83
- Bufferin 124
- By-pass 34
- CAPTURE trial 129
- Calcio antagonisti 5 12, 17, 76, 187
- Calses di Vaugan-Williams 95
- Cardioversione elettrica 147
- Cardioversione elettrica bifasica 149
- Cardioversione elettrica e fibrillazione atriale 147
- Cardioversione elettrica e flutter atriale 148
- Cardioversione elettrica monofasica 148
- Cardioversione elettrica tachicardia sopravventricolare 148
- Cardioversione elettrica tachicardia ventricolare 148
- Cardioversione elettrica, complicanze 148
- Cardioversione sincronizzata 152
- Cardirene 124
- Carvasin 74
- Carvedilolo 12
- Carvipress 12
- Clonidina 186, 187
- Clopidogrel 5, 14, 15, 16, 23, 57, 206.
- Clorfenamina 60
- Colesterolo 6
- Complicanze coronarografia e PTCA 60
- Complicanze neurologiche 62
- Contropulsazione aortica 159
- Contropulsatore aortico indicazioni all'impianto 161
- Contropulsatore aortico, complicanze 162
- Contropulsatore aortico, controindicazioni 162
- Contropulsatore aortico, svezzamento 160
- Contropulsatore aortico, tecnica di introduzione 159
- Contropulsatore aortico, tecnica di rimozione 160
- Contropulsatore aortico, terapia anticoagulante 160
- Coronarografia 23, 55, 57
- Cortisone 91
- Cortisonici 89
- Cortone acetato 91
- Coumadin 56
- CREDO trial 126
- Decadron fosfato 91
- Decadron 91
- Defibrillazione 151
- Defibrillazione in defibrillatore automatico impiantabile 153
- Defibrillazione procedura 152
- Deltacortene forte 91
- Deltacortene 91
- Deponit 12
- Desametazone 54, 91
- Diabete mellito 55, 191
- Diazepam 74, 186
- Digibind Ab 110
- Digitale 107
- Digitale: intossicazione 109
- Digossina 107, 108, 109
- Dilatrend 12
- Diltiazem 78
- Dissecazione aortica 193
- Dissecazione aortica classificazione 194
- Dissecazione aortica follow up 199
- Dissecazione aortica iter diagnostico 196
- Dissecazione aortica sindrome di Ehlers-Danlos 193
- Dissecazione aortica sintomatologia 196
- Dissecazione aortica terapia chirurgica 198
- Dissecazione aortica terapia medica 197
- Dissecazione aortica terapia percutanea 198
- Dissecazione aortica, sindrome di Marfan 193, 199
- Dissezione coronarica, tipi 70
- Dobutamina 115, 121
- Dobutrex 115
- Dopamina 113, 121, 122, 182
- Duronitrin 12
- Ebrantil 141, 187
- Edema polmonare acuto 181
- Edema polmonare acuto terapia 182
- Edema polmonare acuto, crisi ipertensiva 182
- Edema polmonare acuto, fibrillazione atriale 183
- Edema polmonare acuto, insufficienza aortica 183
- Edema polmonare acuto, insufficienza ventricolare sinistra 183
- Edema polmonare acuto, insufficienza mitralica 182
- Edema polmonare acuto, stenosi aortica 183
- Edema polmonare acuto, stenosi mitralica 18
- Edema polmonare acuto, valvulopatie acute 183
- Edge effect 70
- Elan 12
- Ematoma retroperitoneale 63
- Embolia polmonare 177
- Embolia polmonare e terapia antibiotica 179
- Embolia polmonare e terapia trombolitica 17
- Embolia polmonare, sintomatologia 177
- Embolia polmonare, terapia 177, 178, 179
- Emotrastusione 143
- Enoximone 119, 122
- Eparina 17, 23, 38, 51, 56, 57, 136, 208
- Eparina a basso peso molecolare (LMWH) 18, 38, 137
- Eparina e PTCA 138, 137
- Eparina e tromboembolismo venoso 139
- Eparina ed angina instabile 139
- Eparina ed embolia polmonare 177, 178
- Eparina ed IMA 139
- Eparina ed Inibitori della GP IIb/IIIa 137
- EPIC trial 128
- EPILOG trial 129
- EPISTENT trial 129
- Eptifibatide 16, 23, 57, 131
- Equazione di Henderson-Hasselbach 169
- Esmololo 83, 187
- Farganesse 60
- Fattori di rischio per CAD 191
- Fibrillazione atriale 78, 80, 93, 103
- Fibrillazione ventricolare 151
- Fibrinolisi 35, 205,
- Fistola artero-venosa 64
- Fistola coronarica 71
- Flebocortid 91
- Flecainide 101, 202
- Flutter atriale 80
- Forrester classi 40, 41
- Fumo 192
- Furosemide 88, 182, 186, 187
- Gentalyln 190
- Gentamicina 190
- Glibomet 56
- Gliconorm 56
- Glucumide 56
- Glucophage 56
- Glucosulfa 56
- HIT 28
- HPS (Heart Protection Study) 7
- IABP 17, 23, 52, 53, 159
- Idrocortisone 60, 91
- IMA (infarto miocardico acuto) 13, 24, 205
- IMA anatomia patologica 27
- IMA anteriore 28, 157
- IMA arteria responsabile 28
- IMA definizione 24
- IMA e ischemia dopo CABG 49

- IMA e PTCA dopo trombolisi 45
 IMA e PTCA in shock cardiogeno 47
 IMA e PTCA primaria 42, 48, 51
 IMA e PTCA rescue 46, 48, 51
 IMA indicazioni al pacing temporaneo 33
 IMA infiere 31, 32, 157
 IMA insufficienza mitralica 53
 IMA percorso diagnostico 51
 IMA pericardite 53
 IMA rottura del SIV 52
 IMA sindrome di Dressler 54
 IMA stratificazione del rischio 39
 IMA terapia fibrinolitica 35, 48
 IMA trattamento delle complicanze 52
 IMA ventricolo destro 28, 157
 IMPACT II trial 132
 Inderal 12, 82
 Indometacina 54
 Indoxen 54
 Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa 14, 15, 16, 23, 57, 127, 206
 Inocor 117
 Inodilatatori 173
 INR 173
 Insufficienza cardiaca congestizia 107
 Insufficienza renale acuta da m. d. c. 61
 Integrilin 131
 Intervallo QT 100
 Intraduttore, rimozione 62
 Ipercolesterolemia 191
 Iperpotassiemia 167
 Iperpotassiemia acuta trattamento 168
 Iperpotassiemia cronica trattamento 168
 Ipersodiemia 164
 Ipersodiemia, trattamento 164
 Iperensione arteriosa, classificazione 209
 Iperensione arteriosa trattamento 209
 Iperensione arteriosa, emergenze 185
 Iperensione arteriosa, fattore di rischio 192
 Ipertriglicidemia 191
 Inovel 59, 73
 Ipotassiemia 165
 Ipotassiemia, trattamento 166
 Iposodiemia 163
 Iposodiemia, trattamento 164
 Ismo 12
 Isoprenalina cloridrato 105
 Isoprenalina 105
 Isoprotenerolo 105
 Isoptin 76
 Isosorbide 5 mononitrato 12
 Isosorbide dinitrato 74
 Killip classe 39
 Konaktion 56
 Krenosin 103
 Labetalolo 85, 187
 Lanotepase nPA 36
 Lanoxin 107, 182
 Lasix 88, 168, 182, 186, 187
 Leicester 12
 Lidocaina 100, 103
 Lopresor 12, 82
 Lorazepam 35
 Magnesio solfato 98, 103
 Magnesio solfato e torsione di punta 99
 Magnesio solfato ed arresto cardiaco 98
 Magnesio solfato ed IM 99
 Malattia reumatica 189
 Metbay 56
 Metforal 56
 Metformina 56
 Metilguanide 56
 Metilprednisolone 91
 Metoprololo 12, 23, 38, 51, 82
 Mezzo di contrasto (allergia) 60
 Midazolam 59, 73
 Minitran 12
 Monocinque 12
 Monoket 12
 Morfina cloridrato 73
 Morfina 17, 51, 73, 182
 Neuropatia femorale 62
 Nifedico 185, 187
 Nifedipina 185, 187
 Nitrati 5, 12, 16, 17, 74, 186, 187
 Nitrati transdermici 12
 Nitroderm TTS 12
 Nitro-Dur 12
 Nitroglicerina 74
 Noradrenalina 111
 Noradrenalina tartarato 111
 No-reflow 70
 Occlusione acuta vaso coronarico 69
 Omeprazolo 54
 Orciprenalina 107
 Pacemaker 156
 Pacing temporaneo 155
 Parsilid 124
 PCI-CURE trial 127
 PCR25
 Perfian 119
 Placca ulcerata 71
 Plavix 125
 Pleiamide 56
 Ponte miocardico 71
 Prednisone 54, 60, 91
 PRISM PLUS trial 132
 Profilassi antibiotica 189
 Profilassi antibiotica e valvulopatie 189
 Prometazina 60
 Propafenone 95, 103, 202
 Propranololo 12, 82
 Prourochinas (SCUPA) 36
 Pseudoaneurisma 63
 PTCA 13, 34, 51, 55, 58
 PTCA dopo trombolisi 45
 PTCA in shock cardiogeno 47
 PTCA primaria 42, 48, 51
 PTCA rescue 46, 48, 51
 PURSUIT trial 132
 Reazione da pirogeni 61
 Reopro 128
 RESTORE trial 132
 Reteplase rPA 36, 37
 Revivan 113
 rtPA 36
 Rytmobeta 97
 Rytmonorm 95, 202
 Scompenso cardiaco 94
 Sedazione durante procedure invasive 59
 Seles beta 12, 81
 Seloken 12, 82
 Shock cardiogeno 111, 112, 120
 Sindrome coronariche acute 13, 205, 206, 207
 Simvastatina 6, 12
 Sintrom 56
 Sistema AB 0 144
 Sistema RH 144
 Slow-flow 70
 Sodio nitroprussiato 53, 87, 186, 187
 Solu-Cortef 90
 Sotalolo 97
 Spasmo coronarico 71
 Stafilocchinosi 36
 Stenosi coronariche, tipi 67
 Stimolazione transcutanea 155
 Stimolazione transesofagea 155
 Stimolazione transvenosa 155
 Streptochinosi 36
 Suguan M 56
 Tachiaritmie 33
 Tachiaritmie ventricolari 94
 Tachicardia da rientro 202
 Tachicardia parossistica sopraventricolare 78
 TARGET trial 14
 TATTICS TIMI 18 trial 136
 Tavor 59
 Tefamin 139
 Tenormin 12, 17, 81
 Terapia antiplateletica ed antitrombotica 124

- Ticlopidina 124
 Tiklid 124
 Tiklopidina RK 124
 TIMI risk score 20, 207
 TIMI, flusso 68
 Tirofiban 14, 16, 23, 57, 132, 134
 TNK-tPA 36
 t-PA 36
 Trandate 85
 Tranquirit 74
 Trimeton 60
 Trinitrina 74
 Trombina 136
 Trombocitopenia 130
 Trombo-embolia polmonare in pazienti con cancro 180
 Trombolisi 35, 51, 205
- Troponina 24, 34
 Urapidil 141
 Ufbason 91
 Urochinasi 36
 Valium 74
 Venitrin 23, 51, 74, 182, 186
 Venitrin T 12
 Verapamil 76
 Vesistol 117
 Vitamina K 56, 173
 Warfarin 56, 173
 Wolff-Parkinson-White, sindrome di 201
 Zimox 190

FINITO DI STAMPARE NEL MESE DI APRILE MMIV
 DALLA ????
 PER CONTO DELLA IDELSON-GNOCCHI S.R.L.