

# **ANGINA INSTABILE RAFFREDDATA (*AIR STUDY*)**

---

**STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO NEI  
PAZIENTI CON SINDROMI CORONARICHE  
ACUTE SENZA SOPRASLIVELLAMENTO ST**

---

**INVESTIGATORI PRINCIPALI: DR ANTONIO DI CHIARA, DR GUGLIELMO BERNARDI**

**AUTORI DEL PROTOCOLLO: ANTONIO DI CHIARA, GUGLIELMO BERNARDI,  
DARIO GREGORI, PAOLO M FIORETTI**

---

---

**PRESUPPOSTI**

---

La stratificazione prognostica dei pazienti affetti da angina instabile è difficile per la scarsa corrispondenza esistente spesso tra le manifestazioni cliniche, la severità della lesione sottostante e l'estensione della coronaropatia, l'evoluzione verso la stabilizzazione o verso l'infarto miocardico.

Il fattore che condiziona l'evoluzione della malattia durante la fase intraospedaliera è principalmente costituito dal grado di instabilità (e risposta alla terapia) e dalla localizzazione della lesione coronarica (e quindi dalla quantità di miocardio a rischio). L'estensione della coronaropatia (coronaropatia multivasale) e la funzione ventricolare, sono fattori che sembrano condizionare dopo la stabilizzazione (come per l'infarto miocardico acuto), maggiormente la prognosi a medio e lungo termine. Inoltre, un altro fattore difficilmente quantificabile nel singolo paziente, è costituito dalla progressione della coronaropatia (in un terzo dei pazienti, entro un anno), frequentemente non limitata alla sola lesione colpevole ma multifocale, e responsabile di nuovi eventi a medio termine.

Le linee guida per il trattamento dei pazienti affetti da angina instabile non sono a tutt'oggi così definite come quelle dell'infarto miocardico acuto. In particolare nei riguardi delle indagini diagnostiche invasive e delle indicazioni alla rivascolarizzazione miocardica si possono schematicamente individuare nel "mondo cardiologico" due strategie, quella invasiva e quella conservativa, fortemente condizionate dalla disponibilità dei laboratori di emodinamica interventistica. La strategia invasiva mira al trattamento precoce della lesione coronarica colpevole con la angioplastica, prescindendo dalla stabilizzazione clinica del paziente e dal grado di ischemia residua inducibile. La strategia conservativa, similmente a quanto codificato per l'infarto miocardico acuto, riserva la rivascolarizzazione miocardica ai pazienti refrattari alla terapia medica e a quelli con ischemia residua inducibile.

I pochi studi che hanno avuto come oggetto il confronto tra queste due strategie (TIMI IIIb, VANQUISH, OASIS Registry, TIMI IIIb Registry) hanno evidenziato una sostanziale uguaglianza di risultati tra i due tipi di *strategia globale di trattamento* in termini di eventi clinici maggiori (morte, infarto non fatale), anche se i pazienti trattati "conservativamente" hanno presentato nel follow-up un maggior numero di recidive e di procedure interventistiche legate alla residua inducibilità ischemica. Gli studi randomizzati presentano tuttavia le seguenti limitazioni ad una lettura in termini pratici:

- 1) nel paese organizzatore, gli Stati Uniti, la maggior parte dei pazienti viene comunque sottoposta a coronarografia
- 2) esiste una elevata percentuale di cross-over tra i due gruppi, che rende l'analisi intention to treat scarsamente leggibile in termini di efficacia di terapia e non di strategia
- 3) la classificazione dei pazienti con *sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento ST* in termini clinici e angiografici è ancora poco precisa e comprende, a differenza dell'infarto acuto, patologie differenti e poco confrontabili (es. angina instabile con sopraslivellamento ST/minaccia di infarto transmurale e angina con sottoslivellamento ST diffuso e necrosi subendocardica).

Dal punto di vista pratico quindi è difficile ricavarne delle linee guida per la nostra realtà, e in particolare non viene chiarito a quali sottogruppi di pazienti riservare lo studio coronarografico e l'eventuale rivascolarizzazione miocardica e quali test funzionali utilizzare per la stratificazione prognostica nei pazienti che vanno incontro ad una stabilizzazione clinica (che avviene mediamente fino al 50% dei sottogruppi di Braunwald).

---

**SCOPO DELLO STUDIO**

---

- Lo studio è principalmente rivolto al numeroso gruppo di pazienti clinicamente giudicati a rischio intermedio e basso, che vanno incontro a stabilizzazione durante il ricovero.

Scopo principale dello studio è di proporre una strategia di stratificazione prognostica basata sulla quantificazione dell'ischemia residua inducibile dei pazienti con angina instabile "raffreddata" che impiega e confronta due metodiche diagnostiche non invasive, test ergometrico e eco-stress con dobutamina. In particolare si vuole verificare la capacità predittiva di entrambi i test nell'individuare i pazienti a basso rischio di futuri eventi clinici maggiori (morte cardiaca, infarto miocardico, rivascolarizzazione), consentendo un risparmio in termini di procedure interventistiche.

- Si vuole inoltre studiare il comportamento della soglia di ischemia ripetendo il test funzionale a 4-6 settimane di distanza dalla prima stratificazione prognostica per verificarne eventuali variazioni secondarie al rimodellamento della lesione colpevole.

---

### DISEGNO GENERALE DELLO STUDIO

---

Lo studio vuole essere di tipo multicentrico e randomizzato.

I pazienti affetti da angina instabile raffreddata, ad esclusione di quelli che all'esordio si presentano con segni clinici o strumentali (ecografici) di insufficienza ventricolare sinistra e quindi di ampia area miocardica a rischio, vengono sottoposti (con ordine casuale) a valutazione funzionale in terapia con test ergometrico o eco-stress con dobutamina per valutare la presenza e il grado di ischemia residua.

In base al test i pazienti vengono stratificati in 3 classi di rischio: bassa, media e alta.

- i pazienti ad *alto rischio* sono sottoposti a coronarografia e a eventuale rivascolarizzazione miocardica (PTCA o CABG).
- i pazienti a *basso e medio rischio* vengono avviati a terapia medica e rivalutati funzionalmente (con lo stesso test) dopo 4-6 settimane. I pazienti a medio rischio, dopo l'esecuzione del test funzionale non invasivo vengono sottoposti a coronarografia ("di sicurezza") che non modifica l'atteggiamento terapeutico a meno di riscontro di anatomia coronarica a rischio.

### POPOLAZIONE OGGETTO DELLO STUDIO

I criteri di selezione sono quelli dello studio OASIS-2, modificati quelli di esclusione.

Pazienti di entrambi sessi di età inferiore o uguale a 70 anni ricoverati nei reparti di Cardiologia, con la diagnosi certa di angina instabile, appartenenti alle classi di Braunwald IB (angina da sforzo ingravescente CCS 3 insorta da meno di due mesi), IIB (angina a riposo di recente insorgenza senza episodi nelle ultime 48 ore) e IIIB (angina a riposo di recente insorgenza con l'ultimo episodio nelle ultime 48 ore).

Oltre alla sintomatologia anginosa tipica la presenza di una sindrome coronarica acuta deve essere supportata da:

- modificazioni ECG di tipo ischemico di nuova insorgenza, transitorie o persistenti in due o più derivazioni contigue (onde T negative, sottoslivellamento ST > 1 mm a 80 msec dal punto J, sopraslivellamento ST > 1mm di durata inferiore a 20 min.)
- storia di cardiopatia ischemica nota, comprovata da esami diagnostici invasivi e non invasivi (test di imaging scintigrafico o ecografico, test ergometrico, coronarografia)

I pazienti vengono randomizzati dopo 24 ore libere da angina, e/o alterazioni ECG ischemiche silenti, in assenza di nitrati endovena.

### CRITERI DI ESCLUSIONE

- ECG all'ingresso con persistente sopraslivellamento ST e/o terapia fibrinolitica all'ammissione
- infarto miocardico Q e non-Q definito dalla durata del dolore >30 min., alterazioni ECG significative e movimento CPK oltre 2 volte il valore massimo della normalità
- angina post-infartuale (che compare entro 2 mesi da un infarto miocardico acuto)
- edema polmonare acuto all'esordio o segni e sintomi di scompenso cardiaco (transitorio o persistente)
- funzione ventricolare severamente ridotta (ipo-acinesia di 6/16 segmenti o FE<30%)
- PTCA nei 6 mesi precedenti o CABG nei 12 mesi precedenti
- pazienti già candidati a coronarografia o rivascolarizzazione miocardica
- incapacità ad eseguire test ergometrico
- fibrillazione atriale, blocco di branca sx, alterazioni della ripolarizzazione secondarie a ipertrofia ventricolare sx o a trattamento digitalico
- finestra acustica di cattiva qualità

#### **AMPIEZZA DEL CAMPIONE E ANALISI STATISTICA**

La numerosità dei pazienti è stata calcolata per poter identificare una differenza di 20 punti percentuali (con potenza beta 0.80 e significatività alfa 0.05) tra le due metodiche in termini di specificità per gli end-points hard a 6 mesi, assumendo per la metodica peggiore una specificità del 75%. Il numero dei pazienti richiesti così calcolato è di circa 700 per braccio di randomizzazione.

I risultati dello studio verranno analizzati allo scopo di determinare sensibilità, specificità, poteri predittivi dei test funzionali eseguiti, sia separatamente che dopo aggiustamento per le variabili clinico-strumentali di confondimento.

---

#### **DISEGNO DETTAGLIATO DELLO STUDIO**

---

#### **TRATTAMENTO TERAPEUTICO RACCOMANDATO**

Il trattamento farmacologico raccomandato per i pazienti affetti da angina instabile è contenuto nelle linee guida riportate nelle Clinical Practice Guideline – Unstable Angina: Diagnosis and Management (AHCPR publication No. 94-0602) di cui una sintesi è pubblicata su *Circulation*, 1994;90:613-622. Si raccomanda il passaggio da nitrato endovena a quello orale o transdermico dopo 24 ore di asintomaticità del paziente per permetterne una randomizzazione precoce (vedi criteri di inclusione). Per i pazienti con angina IB i nitrati e.v. non sono considerati obbligatori. Inoltre, i risultati di recenti studi clinici (FRISC, ESSENCE, FRIC) dimostrano che le eparine a basso peso molecolare devono essere considerate come una valida o migliore alternativa all'eparina non frazionata nei pazienti con angina instabile. Il loro impiego nell'angina instabile è stato recentemente approvato dal Ministero della sanità.

### RANDOMIZZAZIONE

Dopo 24 ore di assenza di angina con modificazioni ECG (o di durata >20 minuti) e di episodi di ischemia al monitoraggio ST-T (total ischemic burden > 20 min/24 ore), in assenza di terapia infusione con nitrati, i pazienti vengono randomizzati all'esecuzione di un test ergometrico massimale al cicloergometro o di un eco stress con dobutamina-atropina, da eseguirsi nelle 48 ore successive. La randomizzazione avviene per mezzo di sequenza numerica casuale, in busta chiusa.

Nei casi in cui dopo la randomizzazione si verifichi una ripresa di angina refrattaria (definita da una durata maggiore a 20 minuti o associata a nuove alterazioni ECG), si lascia a discrezione del clinico la scelta di aspettare una nuova stabilizzazione o di avviare il paziente direttamente alle indagini invasive. In quest'ultimo caso il paziente continua comunque a far parte dello studio.

### MONITORAGGIO ISCHEMICO

I pazienti arruolati vengono sottoposti a monitoraggio ischemico dell'ECG all'ingresso in Unità Coronarica, con il dispositivo disponibile presso l'Unità Operativa (sistema di monitoraggio dedicato es. Mortara ST-Surveyor o ELI-100, HP Mida System, monitor a 3 derivazioni, Holter, ...). In caso di monitoraggi ischemici non a 12 derivazioni, scegliere le derivazioni coinvolte nell'ECG all'ingresso o durante episodi anginosi. Nei pazienti con persistenza di ischemia o in quelli per i quali si è comunque deciso un atteggiamento "aggressivo" al di fuori del protocollo principale, il monitoraggio è mantenuto a giudizio del clinico. L'inizio di un "episodio" ST è definito dal cambiamento dell'ampiezza ST in una delle 12 derivazioni di almeno  $\pm 100\mu V$  dalla linea di base, cambiamento che deve avvenire entro 10 minuti e persistere per almeno un minuto. La fine di un episodio è definito dal ritorno del tratto ST entro  $\pm 100\mu V$  dalla linea di base per almeno un minuto. Gli episodi vengono considerati singoli quando sono separati da almeno un minuto.

Si raccomanda fortemente che la qualità della registrazione ECG sia ottima per ridurre al minimo gli artefatti; si consiglia pertanto la preparazione della cute dei pazienti (sgrassatura con alcool isopropilico o etere e abrasione superficiale), e la sostituzione degli elettrodi ogni 24 ore.

### TEST ERGOMETRICO

I pazienti vengono sottoposti durante il ricovero a test ergometrico in terapia e limitato dai sintomi al tappeto rotante secondo il protocollo di Bruce, o al cicloergometro (scalare con gradini di 25 Watts ogni 3 minuti). Il sottoslivellamento del tratto ST > 1mm a 80 msec dal punto J orizzontale o discendente in tre battiti consecutivi è considerato criterio diagnostico di ischemia miocardica. Criteri di arresto sono: dolore toracico intenso, dispnea o affaticamento intenso, sottoslivellamento ST > 2 mm ingravescente già dal I° stadio o > di 4 mm, soprasslivellamento ST (in derivazioni senza onde Q) > 1 mm in due derivazioni contigue, mancato incremento o calo pressorio, risposta ipertensiva allo sforzo (PAS>240, PAD>120 mmHg), comparsa di aritmie ventricolari (BEV ripetitivi, ingravescenti, TVNS e TVS) e sopraventricolari sostenute, raggiungimento della frequenza cardiaca massimale.

In base al Treadmill Duke Score (TDS) i pazienti vengono classificati in alto (TDS <-10), medio (TDS tra -10 e 4) e basso score (TDS  $\geq$  5) secondo la formula:

$$\text{TDS} = \text{durata esercizio (min)} - (5 \times \text{mm sopra/sottosl. ST}) - (4 \times \text{treadmill angina index})$$

(treadmill angina index vale 0= non angina, 1= angina non limitante, 2= angina limitante)

La formula si applica direttamente solo alle prove da sforzo eseguite secondo il protocollo di Bruce, poiché le durate degli esercizi di protocolli diversi corrispondono a carichi di lavoro differenti. Per le prove eseguite al cicloergometro, la durata dell'esercizio equivalente al prot. di Bruce deve essere ricavata dal nomogramma di conversione (allegato al CRF).

Il test ergometrico massimale viene ripetuto con le stesse modalità a 4-6 settimane e per tutti i pazienti dello studio senza eventi cardiaci maggiori alla fine del periodo di follow-up di sei mesi. La terapia farmacologica (in particolare beta-bloccanti, calcio antagonisti e nitrati) non andrebbe possibilmente modificata tra l'esecuzione del test ergometrico predimissione e quello a 4-6 settimane.

#### ECO-DOBUTAMINA

Il protocollo seguito prevede la somministrazione di dobutamina al dosaggio iniziale di 10  $\mu$ g/kg/min per 5 minuti, incrementandolo di 10  $\mu$ g/kg/min ogni 3 minuti fino al dosaggio di 40  $\mu$ g/kg/min. Nei pazienti in cui non viene raggiunta l'85% della frequenza massimale teorica per l'età viene somministrata atropina e.v. (0.25 mg ogni minuto fino a 1 mg totale). I criteri di interruzione del test sono: comparsa di estesa e severa anomalia della cinetica ventricolare, esteso sopraslivellamento ST in derivazioni senza onde Q, aritmie ventricolari minacciose o sopraventricolare sostenute, dolore toracico intenso, riduzione della pressione sistolica di 40 mmHg rispetto ai valori basali, PAS < 90 mmHg o > 220 mmHg. Il test viene considerato positivo in caso di comparsa di nuove o peggiorate anomalie della cinetica segmentaria (NWMA = ipocinesia o acinesia) in due segmenti adiacenti. L'analisi viene eseguita separatamente da due ecocardiografisti che non hanno eseguito l'esame, off-line su registrazione digitale, in caso di giudizio discordante prevale il parere di un terzo osservatore.

Vengono classificati ad *alto score* i pazienti con comparsa di ipo-acinesia in più di 4 segmenti (l'apice è un segmento), a *medio score* i pazienti con test positivo (NWMA in < 4 segmenti) a f.c. < 100/bpm, a *basso score* i pazienti con test negativo e con test positivo (NWMA < 4 segmenti) a f.c. > 100 bpm.

#### CORONAROGRAFIA

Il cateterismo cardiaco viene eseguito in quei pazienti con test funzionali positivi ad alto e medio SCORE. La procedura viene eseguita secondo gli standard del singolo centro.

L'anatomia coronarica viene definita ad **alto rischio** se è presente: - malattia multivasale caratterizzata da stenosi prossimali severe (>70%) dei rami coronarici principali comprendenti la discendente anteriore; - stenosi critica del tronco comune (>50%).

---

#### STRATIFICAZIONE DEI PAZIENTI

---

In base al risultato dell'esame e alla funzione ventricolare sinistra i pazienti vengono classificati in tre categorie:

- **BASSO RISCHIO** : test funzionale negativo (indipendentemente dalla frazione d'eiezione); basso score con funzione ventricolare sinistra a riposo discreta (FE>40%) : vengono avviati a terapia medica; ripetizione del test funzionale dopo 4-6 settimane

- **MEDIO RISCHIO** : funzione ventricolare sx a riposo discreta (FE>40%) e test funzionale positivo a medio score o a basso score con FE<40%; eseguono la coronarografia e avviati a terapia medica in assenza di lesioni coronariche ad alto rischio; ripetizione del test funzionale dopo 4-6 settimane. In presenza di lesioni coronariche ad alto rischio il paziente può essere candidato a rivascularizzazione miocardica secondo le abitudini del singolo centro.

- **ALTO RISCHIO** : test funzionale positivo con alto score o test positivo a medio score in presenza di disfunzione ventricolare sinistra importante (FE ≤40%): eseguono la coronarografia e se indicata la rivascularizzazione miocardica (PTCA/CABG).

---

**FOLLOW-UP**

---

La durata del follow-up è di 6 mesi. Gli END-POINTS PRIMARI dello studio verranno valutati a 4-6 settimane e 6 mesi e comprendono:

- morte cardiaca
- infarto miocardico non fatale Q e non-Q (dolore toracico tipico associato nuove modificazioni ECG ST-T; comparsa di onde Q significative; movimento enzimatico CPK superiore a 2 volte il valore massimo della normalità)
- angina instabile (che porta il paziente al ricovero urgente e che si presenta con nuove modificazioni ECG)
- angina refrattaria (definita dalla ripresa di angina spontanea o da sforzo invalidante nonostante terapia medica massimale con beta-bloccanti e/o calcio antagonisti non diidropiridinici, ASA, nitrati t.d o p.o. e di gravità tale da richiedere l'ospedalizzazione e/o la coronarografia e/o la rivascolarizzazione miocardica).

L'END-POINT secondario, cioè la valutazione della soglia di ischemia a distanza dalla fase di instabilità, verrà valutato ripetendo il test funzionale (test ergometrico e eco-dobutamina) a 4-6 settimane dalla dimissione.

---

**BIBLIOGRAFIA**

---

- Braunwald E, Mark DB, Jones RH et al. Diagnosing and Managing Unstable Angina. AHCPR Publication No. 94-0603. Rockville, MD. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research and National Heart, Lung and Blood Institute May 1994.
- The TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI IIIB Trial. *Circulation* 1994;89:1545-1556.
- Anderson HV, Gibson RS, Stone PH, et al. Management of unstable angina pectoris and non-Q wave acute myocardial infarction in the United States and Canada (The TIMI IIIB Registry). *Am J Cardiol* 1997;79:1441-1446.
- Yusuf S, Flather M, Pogue J et al. for the OASIS-2 Registry Investigators. Variation between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry Investigators. *Lancet* 1998;352:507-514.
- Madsen JK, Grande P, Saunamaki K et al. Danish multicenter study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). DANish trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1997;96:748-55.
- Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH et al, for the Veterans Affairs Non-Q Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQUISH) Trial Investigators. Outcomes in patients with acute non-Q wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative strategy. *N Engl J Med* 1998;338:1785-1792.
- Miltenburg-Van Zijl AJM, Simoons ML, Veerhoek RJ, Bossuyt PMM. Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1286-92
- Calvin JE, Klein LW, Vandenberg BJ, Meyer P, Condon JV, Snell JR, Ramirez-Morgen LM, Parrillo JE. Risk stratification in unstable angina. Prospective validation of the Braunwald Classification. *JAMA* 1995;273:136-141.
- Cohen M, Demers C, Gurfinkel E et al. for the ESSENCE study group. A comparison of low-molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337:447-52.
- Klein W, Buchwald A, Hillis SE et al. for the FRIC Study Group. Comparison of low-molecular weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease: the Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease Study (FRIC). *Circulation* 1997;95:61-68.
- Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996;347:561-68.
- Mark DB, Shaw L, Harrel FE et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991;325:849-53.