

CORONARY ARTERY DISEASE

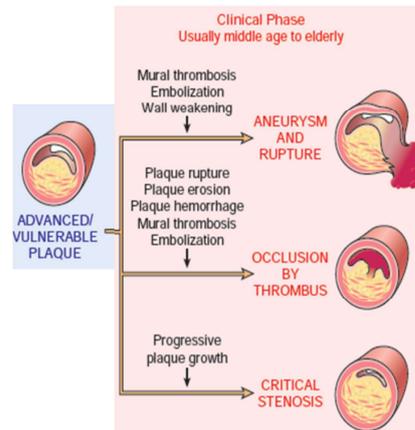
CHRONIC CORONARY ARTERY DISEASE

- **Stable angina pectoris.** Stable angina is a clinical expression of myocardial ischaemia associated with fixed atherosclerotic coronary stenosis, which prevents the adaptation of coronary perfusion to an increased oxygen requirement.

ACUTE CORONARY SYNDROMES

includes unstable angina and evolving MI, which share a common underlying pathology—*plaque rupture, thrombosis, and inflammation*. However, ACS may rarely be due to emboli or coronary spasm in normal coronary arteries, or vasculitis.

- **Unstable angina**
- **NSTEMI**
- **STEMI:**



CARDIOPATIA ISCHEMICA

L'aterosclerosi dei vasi coronarici rappresenta la base fisiopatologica delle manifestazioni cliniche definite come cardiopatia ischemica

La cardiopatia ischemica comprende due scenari clinici ben definiti:

angina stabile;

sindrome coronarica acuta (SCA) che a sua volta comprende l'angina instabile, l'infarto del miocardio transmurale STEMI e subendocardico NSTEMI (NON-STEMI).

Il paradigma di queste due situazioni è:

ANGINA STABILE, dolore da sforzo durante l'esercizio fisico, che si risolve con il riposo in pochi minuti

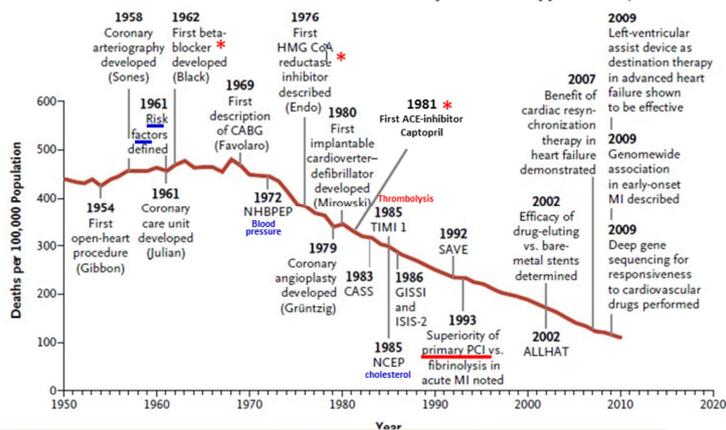
SINDROME CORONARICA ACUTA, dolore toracico più prolungato spesso accompagnato a segni di attivazione simpatica (sudorazione fredda, agitazione, ansia, ecc.), segni ECG, eventuale rialzo della troponina ed eventuali complicanza.

La medicina degli ultimi 70 anni si è largamente focalizzata nella prevenzione primaria e secondaria della cardiopatia ischemica e nella terapia della sindrome coronarica acuta ottenendo importanti successi prolungando in modo rilevante la sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti con aterosclerosi coronarica.

CORONARY ARTERY DISEASE

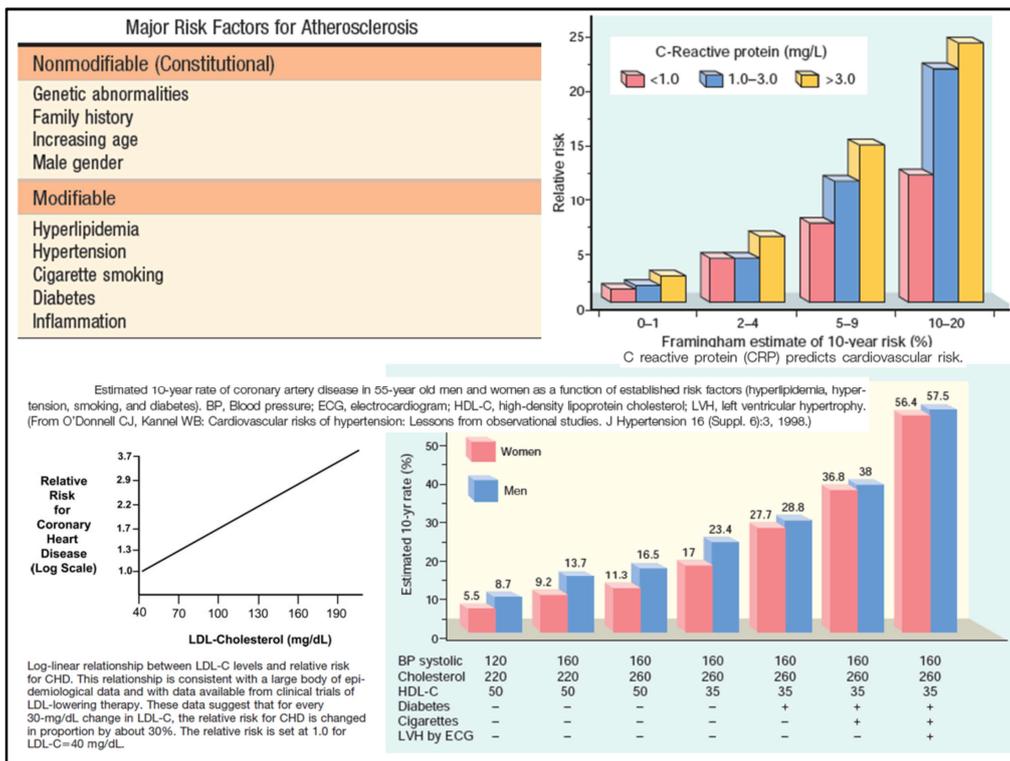
Coronary heart disease, or atherosclerotic CAD, is the number one killer in the United States and worldwide.

Death rates of coronary heart disease have declined every year since 1968, with about half of the decline from 1980 to 2000 due to treatments and half due to improved risk factors. Coronary heart disease is still responsible for approximately one of five deaths :



The timeline shows the steady decline in cardiovascular deaths over the late 20th and early 21st centuries, along with major advances in cardiovascular science and medicine. **ALLHAT** denotes Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, **CASS** Coronary Artery Surgery Study, **GISSI** Italian Group for the Study of Streptokinase in Myocardial Infarction, **HMG-CoA 1-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A**, **ISIS-2** Second International Study of Infarct Survival, **MI** myocardial infarction, **NCEP** National Cholesterol Education Program, **NHBPEP** National High Blood Pressure Education Program, **PCI** percutaneous coronary intervention, **SAVE** Survival and Ventricular Enlargement, and **TIMI 1** Thrombolysis in Myocardial Infarction 1.

Un po' di storia della medicina: la mortalità cardiovascolare oggi è un quarto rispetto a quella degli anni '50. Gli elementi che hanno portato a questo calo sono stati la presa di coscienza sul rischio del fumo, il controllo della pressione e l'introduzione delle statine per il controllo del colesterolo. Questi tre elementi in sinergia con le nuove tecnologie interventistiche cardiache, come la trombolisi, l'angioplastica primaria (introdotta nel 1993), il posizionamento nelle coronarie degli stent medicati, hanno fatto diminuire di molto la mortalità. Negli ultimi 50 la mortalità cardiovascolare si è ridotta di circa il 70-80%. Questo miglioramento è dovuto anche ai farmaci che sono stati introdotti negli ultimi decenni, come per esempio ACE inibitori e beta bloccanti. Lo scompenso cardiaco rappresenta la fase finale della storia naturale della maggior parte delle cardiopatie. La cardiopatia ischemica e l'ipertensione sono le cause più frequenti di scompenso cardiaco. Lo scompenso cardiaco è il motivo di almeno il 20% di tutti i ricoveri tra le persone di età > 65 anni. A partire dagli anni '90 si è osservata una progressiva riduzione dei decessi per scompenso cardiaco in gran parte riconducibile al miglioramento delle cure e all'introduzione di nuovi farmaci e procedure.



- I principali fattori di rischio per cardiopatia ischemica sono l'ipercolesterolemia LDL, l'ipertensione arteriosa e la flogosi sistemica cronica.
- E' noto che i fattori pro-infiammatori sono causa di aterosclerosi e della sua progressione. La proteina C reattiva (PCR) è una proteina della fase acuta prodotta dal fegato sotto stimolo di IL-6. La PCR è utile per diagnosticare flogosi acute come polmoniti e infezioni urinarie. In questi casi i valori di PCR in mg/L salgono a valori di decine o centinaia. In condizioni di stabilità clinica, valori di PCR nel range di 0.5 a 10 mg/L valutate con la metodica ad alta sensibilità possono definire condizioni di flogosi cronica di basso grado associate ad un aumento del rischio cardiovascolare. Ad esempio pazienti con BPCO, artrite reumatoide ed insufficienza renale presentano una ridotta sopravvivenza rispetto alla popolazione generale per un eccesso di mortalità cardiovascolare dovuta essenzialmente ad una flogosi cronica anche se di basso grado.
- Viene sottolineato l'effetto additivo sul rischio cardiovascolare della presenza di più fattori di rischio combinati.

Major Risk Factors (Exclusive of LDL Cholesterol) That Modify LDL Goals

- Cigarette smoking
- Hypertension (BP \geq 140/90 mmHg or on antihypertensive medication)
- Low HDL cholesterol* [$<$ 1.0 mmol/L ($<$ 40 mg/dL)]
- Diabetes mellitus
- Family history of premature CHD
 - CHD in male first-degree relative $<$ 55 years
 - CHD in female first-degree relative $<$ 65 years
- Age (men \geq 45 years; women \geq 55 years)
- Lifestyle risk factors
 - Obesity (BMI \geq 30 kg/m²)
 - Physical inactivity
 - Atherogenic diet
- Emerging risk factors
 - Lipoprotein(a)
 - Homocysteine
 - Prothrombotic factors
 - Proinflammatory factors
 - Impaired fasting glucose
 - Subclinical atherosclerosis

*HDL cholesterol \geq 1.6 mmol/L (\geq 60 mg/dL) counts as a "negative" risk factor; its presence removes one risk factor from the total count.

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 SEPTEMBER 21, 2017 VOL. 377 NO. 12

Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease

P. M. Ridker, B. M. Everett, T. Thuren, J. G. MacFadyen, W. H. Chang, C. Ballantyne, F. Fonseca, J. Nicolau, W. Koenig, S. D. Anker, J. P. Kastelein, J. H. Cornel, P. Pais, D. Pella, J. Genest, R. Cifkova, A. Lorenzatti, T. Forster, Z. Kobalava, L. Vida-Smiti, M. Flather, H. Shimokawa, H. Ogawa, M. Dellborg, P. R. Rossi, R. P. T. Troquay, P. Libby, and R. J. Glynn, for the CANTOS Trial Group^a

ABSTRACT

BACKGROUND
Experimental and clinical data suggest that reducing inflammation without affecting lipid levels may reduce the risk of cardiovascular disease. Yet, the inflammatory hypothesis of atherosclerosis has remained unproved.

METHODS
We conducted a randomized, double-blind trial of canakinumab, a therapeutic monoclonal antibody targeting interleukin-1 β , involving 10,064 patients with previous myocardial infarction and a high-sensitivity C-reactive protein level of 2 mg or more per liter. The trial compared three doses of canakinumab (50 mg, 150 mg, and 300 mg, administered subcutaneously every 3 months) with placebo. The primary efficacy end point was nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or cardiovascular death.

RESULTS
At 48 months, the median reduction from baseline in the high-sensitivity C-reactive protein level was 26 percentage points greater in the group that received the 50-mg dose of canakinumab, 37 percentage points greater in the 150-mg group, and 41 percentage points greater in the 300-mg group than in the placebo group. Canakinumab did not reduce lipid levels from baseline. At a median follow-up of 3.7 years, the incidence rate for the primary end point was 4.50 events per 100 person-years in the placebo group, 4.11 events per 100 person-years in the 50-mg group, 3.86 events per 100 person-years in the 150-mg group, and 3.90 events per 100 person-years in the 300-mg group. The hazard ratios as compared with placebo were as follows: in the 50-mg group, 0.93 (95% confidence interval [CI], 0.80 to 1.07; $P=0.30$); in the 150-mg group, 0.85 (95% CI, 0.74 to 0.98; $P=0.021$); and in the 300-mg group, 0.86 (95% CI, 0.75 to 0.99; $P=0.031$). The 150-mg dose, but not the other doses, met the prespecified multiplicity-adjusted threshold for statistical significance for the primary end point and the secondary end point that additionally included hospitalization for unstable angina that led to urgent revascularization (hazard ratio vs. placebo, 0.85; 95% CI, 0.73 to 0.99; $P=0.005$). Canakinumab was associated with a higher incidence of fatal infection than was placebo. There was no significant difference in all-cause mortality (hazard ratio for all canakinumab doses vs. placebo, 0.94; 95% CI, 0.83 to 1.06; $P=0.31$).

CONCLUSIONS
Antiinflammatory therapy targeting the interleukin-1 β innate immunity pathway with canakinumab at a dose of 150 mg every 3 months led to a significantly lower rate of recurrent cardiovascular events than placebo, independent of lipid-level lowering. (Funded by Novartis; CANTOS ClinicalTrials.gov number, NCT01327846.)

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Ridker at the Center for Cardiovascular Disease Prevention, Brigham and Women's Hospital, 900 Commonwealth Ave., Boston, MA 02215, or at pridker@partners.org.

^aA complete list of members of the Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study (CANTOS) Trial Group is provided in the Supplementary Appendix, available at nejm.org.

Dr. Libby and Glynn contributed equally to this article.

This article was published on August 22, 2017, at [NEJM.org](http://nejm.org).

N Engl J Med 2017;377:1189-121.
DOI:10.1056/NEJMoa1709564
Copyright © 2017 Massachusetts Medical Society.

Un recente articolo ‘proof of concept’ è stato recentemente pubblicato su NEJM. La somministrazione per 48 mesi di **Canakinumab**, un anticorpo monoclonale che blocca l’azione di IL-1, utilizzato da tempo nelle malattie reumatologiche ha determinato un calo significativo della mortalità cardiovascolare in prevenzione secondaria. Questo studio ha dimostrato per la prima volta che la modulazione della flogosi ha un effetto diretto di riduzione della mortalità cardiovascolare.

CORONARY ARTERY DISEASE

CHRONIC CORONARY ARTERY DISEASE

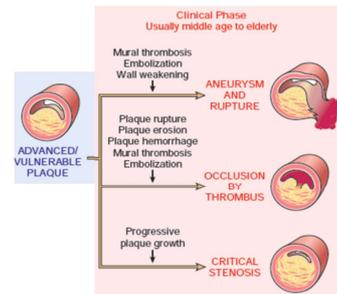
- **Stable angina pectoris** is characterized by chest or arm discomfort that may not be described as pain but is reproducibly associated with physical exertion or stress and is relieved within 5-10 minutes by rest and/or sublingual nitroglycerin. Stable angina is a clinical expression of myocardial ischaemia associated with fixed atherosclerotic coronary stenosis, which prevents the adaptation of coronary perfusion to an increased oxygen requirement.

ACUTE CORONARY SYNDROMES

includes unstable angina and evolving MI, which share a common underlying pathology—plaque rupture, thrombosis, and inflammation. However, ACS may rarely be due to emboli or coronary spasm in normal coronary arteries, or vasculitis.

- **Unstable angina** is defined as angina pectoris or equivalent ischemic discomfort with at least one of three features:
 - (1) it occurs at rest (or with minimal exertion), usually lasting >10 minutes;
 - (2) it is severe and of new onset (i.e., within the prior 4-6 weeks);
 - (3) it occurs with a crescendo pattern (i.e., distinctly more severe, prolonged, or frequent than previously).
- **NSTEMI**: the diagnosis of NSTEMI is established if a patient with the clinical features of unstable angina develops evidence of myocardial necrosis, as reflected in elevated cardiac biomarkers.
- **STEMI**: the diagnosis of STEMI is defined as acute myocardial infarction with ST-segment elevation on their presenting electrocardiogram.

The relative incidence of unstable angina /NSTEMI compared to STEMI appears to be increasing (10:3).



La patologia aterosclerotica coronarica si può esprimere clinicamente in modi molto diversi. Semplificando possiamo definire due condizioni: angina stabile e sindrome coronarica acuta.

Stenosi coronariche associate a placche aterosclerotiche stabili possono determinare insufficiente vascolarizzazione di una porzione di miocardio solo in condizioni di aumentato fabbisogno di O₂ che si realizza generalmente durante attività fisica (ma anche nello stress o in fase post-prandiale). L'ischemia può diventare sintomatica provocando dolore toracico e /o dispnea (equivalente anginoso). Al cessare dell'attività fisica la vascolarizzazione ridiventa sufficiente e il dolore scompare. Si tratta quindi di un'ischemia da discrepanza tra flusso e fabbisogno. Nell'angina stabile il dolore si risolve in 5-10 min con il riposo o con la somministrazione di nitrati ad azione rapida per via sublinguale. I nitrati sono farmaci vasodilatatori soprattutto del versante venoso. L'effetto principale è una diminuzione del ritorno venoso. La diminuzione del pre-carico determina una rapida diminuzione del fabbisogno miocardico di O₂. La definizione di angina stabile implica anche il principio che il dolore anginoso sia scatenato in modo riproducibile dalla stessa intensità e durata di esercizio fisico (per es., due rampe di scale). Variazione della modalità di presentazione del dolore, come dolore scatenato da sforzo fisico meno intenso o a riposo, configurano un quadro clinico

di angina instabile.

La definizione di sindrome coronarica acuta comprende dal punto di vista clinico varie condizioni di gravità diversa: angina instabile, infarto NSTEMI e STEMI. Tuttavia una SCA implica una condizione di instabilità della placca aterosclerotica con possibile evoluzione (flogosi locale, stenosi critica, rottura di placca, trombosi). Raramente una SCA può essere dovuta a spasmo coronarico, embolizzazione coronarica o vasculite delle coronarie. La differenza tra angina instabile ed infarto (STEMI o NSTEMI) consiste nel fatto che in questi ultimi l'ischemia cardiaca (dolore) è evoluta in lesione miocardica e successivamente in eventuale necrosi. L'infarto sarà quindi virtualmente sempre associato ad alterazioni ECG e ad innalzamento di biomarcatori di lesione/necrosi miocardica come la troponina. Se riscontriamo dolore tipico, alterazioni ECG tipiche, ma non la troponina allora si parla di angina instabile. Quindi nell'infarto la troponina e le alterazioni elettrocardiografiche devono esserci.

L'angina instabile viene definita come (a) dolore toracico tipico di prima insorgenza; (b) che insorge a riposo o da minimo sforzo e dura generalmente >10 min; (c) qualsiasi modificazione del pattern di presentazione di una angina da sforzo prima considerata stabile. Nell'angina instabile non vi è aumento significativo della troponina.

Nell'infarto sono presenti alterazioni della troponina e dell'ECG. Si definisce STEMI un infarto transmurale con elevazione del tratto ST suscettibile di rivascolarizzazione (angioplastica o trombolisi) e prevenzione dell'evoluzione in necrosi se effettuata entro poche ore (patologia tempo-dipendente). Si definisce NSTEMI un infarto generalmente sub-endocardico senza elevazione del tratto ST non suscettibile di intervento di rivascolarizzazione urgente.

Exercise induced chest pain rapidly relieved by rest

A 62-year-old woman presents to her primary care physician with complaints of episodes of chest discomfort. She has been suffering from increasing chest discomfort for the past 1-2 years. At first she only noticed the discomfort when she experienced **extreme exertion**, such as *running for the bus*, and these symptoms always promptly resolved when she stopped or slowed down. She attributed this to no more than "getting old" and "being out of shape." About 6-9 months ago, she noted that the **chest pain episodes** had become more frequent, occurring perhaps once or twice per week and precipitated by **physical exercise** (*walking up and down stairs at home with the laundry*) or **mental stress** (especially after a day's work at her job in a government office), but again always **resolved with rest**. When the chest discomfort episodes began to occur *more than once per week*, she was persuaded to visit her primary care physician.

She is **overweight** (BMI, 28 kg/m²), **sedentary** and **smoked** cigarettes 1 pack/day for 15 years, although she managed to taper off and completely stopped about 5 years ago. She drinks a "very occasional" glass of wine. She admits to having a "poor diet" consisting of high-salt, high-fat foods, with few fresh vegetables or fruits, but reports that she takes multivitamins to compensate for her poor diet. She has a history of **hypertension** (blood pressure, 160/92 mm Hg), which was diagnosed in her late 40s, and she has been relatively adherent to a prescription of enalapril 10 mg and "a diuretic" for the last 10+ years. **Dyslipidemia** (total cholesterol, 215 mg/dL; LDL, 138 mg/dL; HDL, 35 mg/dL) was diagnosed during a clinic visit 2 years ago; she takes lovastatin 10 mg daily "when she remembers."

The patient has never been seen by a cardiologist or had an echocardiogram.

Her father had a fatal myocardial infarction (MI) at age 64, and her mother died at age 68 of lung disease, which motivated the patient to stop smoking. She has a younger sister, age 58, who is also overweight and taking medications for hypertension and abnormal blood cholesterol.

- **What is the most likely diagnosis?**
 - Stable angina
- **What is the next step in diagnosis and therapy?**
 - Confirm coronary artery disease by appropriate instrumental evaluation.
 - Prescribe pharmacological therapy to prevent progression of disease and to improve symptoms.

CASO CLINICO: DOLORE TORACICO INDOTTO DALL'ESERCIZIO CHE SI RISOLVE CON IL RIPOSO

(N. B.: Il dolore ischemico a volte non è un vero dolore ma un senso di oppressione, restringimento, qualche volta bruciore; non è ben localizzato e si può irradiare agli arti, alla mandibola, al collo, generalmente all'arto sinistro, anche se non è la regola).

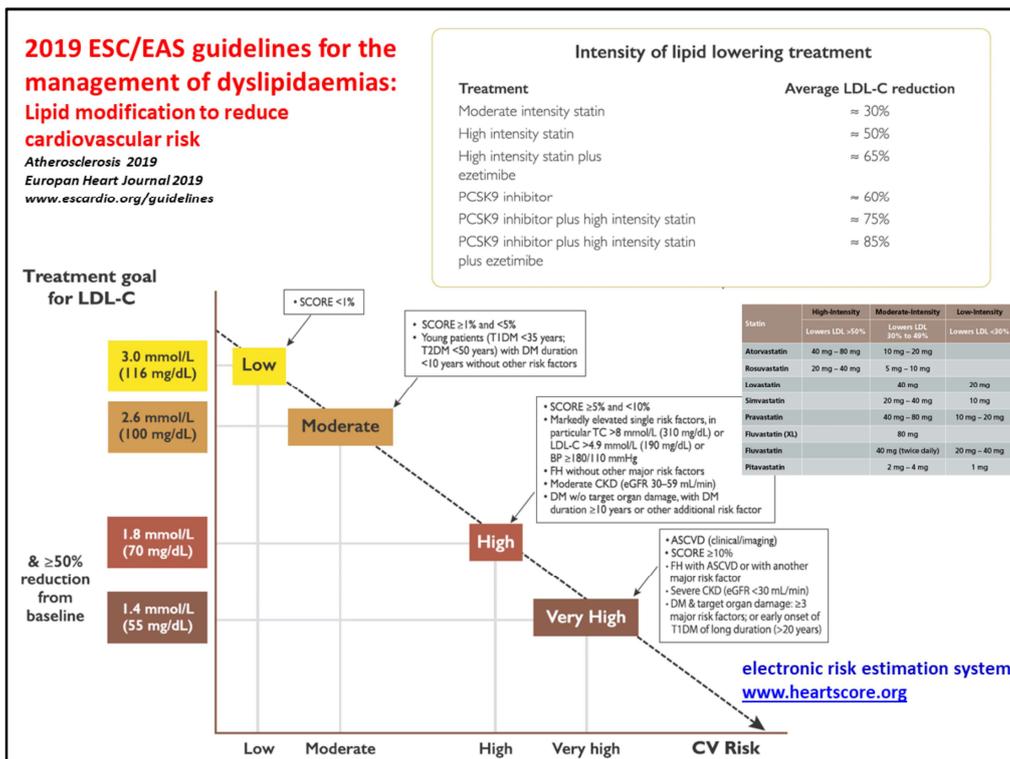
Questo è un caso clinico di angina stabile: persona di 62 anni che si presenta dal suo medico di base poiché presenta una sensazione di oppressione toracica: questa si manifesta mentre il paziente corre per prendere l'autobus (quindi uno sforzo piuttosto intenso). Il dolore poi si risolve una volta che questa entra nell'autobus e si siede. Con il passare dei mesi il dolore toracico diventa più frequente e insorge con livelli di attività fisica inferiori, ad esempio salire le scale. Il dolore a volte compare quando deve gestire situazioni stress mentale, si arrabbia o è molto preoccupato (attivazione del sistema nervoso simpatico con aumento dell'attività cardiaca e vasocostrizione).

Valutiamo i fattori di rischio cardiovascolari. Questa persona è sovrappeso, sedentaria, fuma, ipertesa e dislipidemia. Quando voi valutate la dislipidemia cercate sempre di differenziare la dislipidemia da sindrome metabolica ed iperinsulinemia (basse HDL e alti trigliceridi) da quella dovuta ad

ipercolesterolemia LDL che rappresenta, assieme all'ipertensione arteriosa, il principale fattore di rischio controllabile con terapia farmacologica (statine, ezetimibe ed, ora, inibitori di PCSK9). Ha familiarità per cardiopatia ischemica: suo padre è morto per infarto del miocardio a 64 anni.

Sommando i vari elementi clinici la diagnosi più probabile è angina stabile.

Quali sono i successivi step clinici in questo signore che ha una forte sospetto di coronaropatia aterosclerotica con multipli fattori di rischio cardiovascolare? (a) Confermare il sospetto clinico con esami strumentali. In parallelo, (b) controllo meticoloso dei fattori di rischio (ipercolesterolemia LDL, ipertensione, arteriosa, sovrappeso, fumo, sedentarietà diabete mellito). (c) Se confermata cardiopatia ischemica, inizio terapia per il controllo dei sintomi dell'angina (nitrati) e (d) per rallentare la progressione dell'aterosclerosi coronarica (aspirina, beta-bloccante, ACE-inibitore o sartano).



CONTROLLO DEL COLESTEROLE LDL NELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA SECONDO LE NUOVE LINEE GUIDA ESC/EAS 2019

Torneremo sul controllo farmacologico dell'ipercolesterolemia ai vari livelli di rischio cardiovascolare. E' evidente da questa scheda riassuntiva delle linee guida che la presenza di ASCVD (atherosclerotic cardiovascular disease) clinica e/o strumentale implica il rischio più alto. Nel caso di ASCVD viene suggerito il mantenimento di valori bassissimi di colesterolo LDL ≤ 55 mg/dL mediante l'utilizzo combinato dei farmaci ipocolesterolemizzanti: statine, ezetimibe e inibitori di PCSK9. Negli ultimi anni il valore target consigliato di colesterolo LDL nei pazienti con cardiopatia ischemica si è progressivamente ridotto. Alcuni anni fa era ≤ 100 mg/dL, successivamente ≤ 70 mg/dL, ora ≤ 55 mg/dL. Questo è un obiettivo molto ambizioso difficilmente raggiungibile ma che è emerso chiaramente come valore ottimale il seguito ai trial clinici di prevenzione secondaria con inibitori di PCSK9.

E' evidente che il valore di colesterolo LDL di 138 mg/dL del nostro paziente è molto lontano dal target. Sarà necessario prescrivere una terapia ipocolesterolemizzante molto aggressiva secondo gli schemi proposti dalle linee guida. La prescrizione di una statina ad elevata intensità (atorvastatina 40-80 mg/die o rosuvastatina 20-40 mg/die) ridurrà il colesterolo LDL del 50% è

necessaria e potrebbe non bastare. Aggiungendo ezetimibe (farmaco che inibisce l'assorbimento intestinale del colesterolo) l'azione ipocolesterolemizzante combinata raggiunge il 65% portando il nostro paziente a valori ≤ 55 mg/dL. In questo caso non saranno probabilmente necessari gli inibitori di PCSK9. Lovastatina 10 mg/die è completamente insufficiente.

<p>Chest pain: differential diagnosis</p> <p><i>Character:</i> <u>Constricting</u> suggests angina, oesophageal spasm, or anxiety; a <u>sharp</u> pain may be from the pleura or pericardium. A prolonged (>½h), <u>dull</u>, central <u>crushing</u> pain or <u>pressure</u> suggests MI.</p> <p><i>Radiation:</i> To <u>shoulder</u>, either or both <u>arms</u>, or <u>neck/jaw</u> suggests cardiac ischaemia. The pain of aortic dissection (p656) is classically instantaneous, tearing, and <u>interscapular</u>, but may be retrosternal. <u>Epigastric</u> pain may be cardiac.</p> <p><i>Precipitants:</i> Pain associated with <u>cold</u>, <u>exercise</u>, <u>palpitations</u>, or <u>emotion</u> suggests cardiac pain or anxiety; if brought on by <u>food</u>, <u>lying flat</u>, <u>hot drinks</u>, or <u>alcohol</u>, consider oesophageal spasm/disease (but meals <i>can</i> cause angina).</p> <p><i>Relieving factors:</i> If pain is relieved <u>within minutes</u> by <u>rest</u> or glyceryl trinitrate (GTN), suspect angina (GTN relieves oesophageal spasm more slowly). If <u>antacids</u> help, suspect GI causes. Pericarditic pain improves on <u>leaning forward</u>.</p> <p><i>Associations:</i> <u>Dyspnoea</u> occurs with cardiac pain, pulmonary emboli, pleurisy, or anxiety. MI may cause <u>nausea</u>, <u>vomiting</u>, or <u>sweating</u>. Angina is caused by coronary artery disease—and also by <u>aortic stenosis</u>, hypertrophic cardiomyopathy (HCM), paroxysmal supraventricular tachycardia (SVT)—and can be exacerbated by <u>anaemia</u>. Chest pain with <u>tenderness</u> suggests self-limiting Tietze's syndrome.¹</p> <p><i>Pleuritic pain</i> (ie exacerbated by inspiration) implies inflammation of the pleura from <u>pulmonary infection</u>, <u>inflammation</u>, or <u>infarction</u>. It causes us to 'catch our breath'. ΔΔ: Musculoskeletal pain;¹ fractured rib (pain on respiration, exacerbated by gentle pressure on the sternum); subdiaphragmatic pathology (eg gallstones).</p> <p><small>1 25% of non-cardiac chest pain is musculoskeletal; look for pain on specific postures or activity. Aim to reproduce the pain by movement and, sometimes, palpation over the structure causing it.⁴ Focal injection of local anaesthetic helps diagnostically and is therapeutic.⁵ Tietze's syndrome: self-limiting costochondritis ± costosternal joint swelling. Causes: idiopathic; microtrauma; infection; psoriatic/rheumatoid arthritis. R: NSAIDs or steroid injections.¹ Tenderness is also caused by: fibrositis, lymphoma, chondrosarcoma, myeloma, metastases, rib TB.¹ Imaging: bone scintigraphy;⁴ CT.³</small></p>	<p><u>First exclude any potentially life-threatening causes</u></p> <p>Life-threatening</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acute myocardial infarction • Angina/acute coronary syndrome • Aortic dissection • Tension pneumothorax • Pulmonary embolism • Oesophageal rupture <p>Others</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pneumonia • Chest wall pain: <ul style="list-style-type: none"> • Muscular • Rib fractures • Bony metastases • Costochondritis • Gastro-oesophageal reflux • Pleurisy • Empyema • Pericarditis • Oesophageal spasm • Herpes zoster • Cervical spondylosis • Intra-abdominal: <ul style="list-style-type: none"> • Cholecystitis • Peptic ulceration • Pancreatitis • Sickle-cell crisis
---	--

DIAGNOSI DIFFERENZIALE DEL DOLORE TORACICO

Questo è uno schema che ho tratto dall'Oxford e che valuta in dettaglio la diagnosi differenziale del dolore toracico. Bisogna innanzitutto distinguere due scenari:

1. Uno scenario di dolore toracico in una situazione iperacuta di emergenza associato eventualmente a dispnea ed instabilità emodinamica: il dolore toracico può associarsi a prognosi sfavorevole a breve termine ed è necessario intervenire in emergenza: infarto del miocardio, la dissezione aortica, pneumotorace iperteso, embolia polmonare, rottura dell'esofago. Queste sono le situazioni in cui il dolore toracico è molto intenso e deve essere immediatamente valutato per poter intervenire con interventi salvavita. È fondamentale iniziare sempre con un esame obiettivo accurato (pneumotorace: emitorace ipomobile, iperfonesi con assenza di murmure vescicolare). Quali esami strumentali ci vengono in aiuto al Pronto Soccorso? ECG, Ecocardiogramma "bed-side"; ecografia polmonare, Rx Torace, TC del torace.

2. Al di fuori delle situazioni di emergenza teniamo presente che il dolore toracico va differenziato in due categoria:

- Dolore coronarico (cosiddetto dolore tipico). Il dolore ischemico coronarico a volte non è un vero dolore ma un senso di oppressione, restringimento, qualche

volta bruciore; non è ben localizzato e si può irradiare agli arti, alla mandibola, al collo, generalmente all'arto sinistro, anche se non è la regola. Può essere epigastrico (infarto inferiore). Non si accentua nel respiro profondo.

- Dolore di origine non coronarica, che può derivare da varie: pleura, pericardio, muscoli intercostali, strutture ossee, cute, esofago. Caratteristiche di un dolore toracico di tipo pleurico: ben localizzato, si accentua con gli atti respiratori, elicitato dalla palpazione/compressione di aree toraciche.

Il dolore toracico pleurico può essere causato da patologie polmonari come la polmonite e l'embolia. Teniamo presente che il parenchima polmonare non possiede recettori per il dolore, quindi per accusare dolore il processo patologico parenchimale deve interessare anche la pleura. Dolore toracico di tipo parietale può essere causato da contratture dei muscoli intercostali, da fratture costali o da metastasi ossee. La pericardite può essere associata ad un dolore simile a quello pleurico. Tipicamente si accentua nell'inspirio profondo e si riduce inclinando il busto in avanti. Una condizione frequente di dolore toracico non-coronarico è il reflusso gastro-esofageo (GERD). È una situazione molto frequente di dolore toracico: tipicamente si presenta come bruciore retrosternale con tendenza a risalire, spesso associato a rigurgito acido, che si presenta particolarmente in fase postprandiale soprattutto in clinostatismo. A volte può presentarsi come un dolore epigastrico che pone problemi di diagnosi differenziale con il dolore di tipo coronarico. Che domande fare per sospettarlo? Chiedete se insorge dopo i pasti, da disteso o con alimenti che tipicamente provocano reflusso gastro-esofageo (ad es. cioccolato, menta, alcol e caffè).

Un altro dolore toracico che deve essere tenuto in considerazione è il dolore a distribuzione dermatomericale dell'infezione da Herpes Zoster. È un dolore tipicamente monolaterale, superficiale, urente, di elevata intensità che può comparire giorni prima della classica eruzione papulo-bollosa-crostosa.

La classica diagnosi differenziale con il dolore pleurico si fa con la domanda: "Il dolore si accentua con il respiro profondo?". Se il paziente localizza in dolore indicando con un dito "mi fa male qui" dovrebbe essere un dolore pleurico. Se invece il paziente pone il pugno o il palmo aperto a metà torace e non dà una localizzazione precisa il dolore può essere di tipo coronarico.

CHRONIC STABLE ANGINA PECTORIS

- ▶ Precordial chest pain, usually precipitated by stress or exertion, relieved rapidly by rest or nitrates.
- ▶ ECG or scintigraphic evidence of ischemia during pain or stress testing.
- ▶ Angiographic demonstration of significant obstruction of major coronary vessels.

ANGINA STABILE

Elementi clinici essenziali:

Dolore toracico scatenato da esercizio o da stress che si risolve con il riposo o con nitrati

Diagnosi strumentale non invasiva: evidenze ECG di ischemia o evidenza scintigrafica di ipoperfusione miocardica durante sforzo o stress farmacologico

Diagnosi strumentale invasiva: angiografia coronarica

Discrepancy between oxygen consumption and oxygen supply

Angina may also occur in the absence of coronary artery obstruction as a result of severe myocardial hypertrophy, severe aortic stenosis or regurgitation, or in response to increased metabolic demands, as in hyperthyroidism, marked anemia, or paroxysmal tachycardias with rapid ventricular rates.

FISIOPATOLOGIA DELL'ANGINA STABILE

- Il dolore è generalmente causato da stenosi coronariche associate a placche aterosclerotiche stabili possono determinare insufficiente vascolarizzazione di una porzione di miocardio solo in condizioni di aumentato fabbisogno di O₂ che si realizza generalmente durante attività fisica
- Alterazioni strutturali cardiache possono contribuire all'ischemia miocardica: ipertrofia del ventricolo sinistro (ipertensione cronica mal controllata) e stenosi aortica.
- Aumento del fabbisogno di ossigeno in periferia può contribuire all'ischemia miocardica: ipertiroidismo e anemia.
- In caso di tachiaritmie (per es. FA con elevata risposta ventricolare) il miocardio può aumentare la richiesta di O₂ mentre il flusso coronarico si riduce.

In tutte queste situazioni si realizza nel miocardio una discrepanza tra fabbisogno e disponibilità di O₂: **angor da discrepanza**

4. Duration of attacks—Angina is generally of short duration and subsides completely without residual discomfort. If the attack is precipitated by exertion and the patient promptly stops to rest, it usually lasts < 3 minutes. Attacks following a heavy meal or brought on by anger often last 15–20 minutes. Attacks lasting more than 30 minutes are unusual and suggest the development of an acute coronary syndrome with unstable angina, myocardial infarction, or an alternative diagnosis.

DURATA DEL DOLORE TORACICO

- Nelle forme tipiche di angina stabile il dolore da sforzo si risolve con il riposo in <3min.
- Crisi dolorose prolungate della durata >30 min suggeriscono la presenza di Sindrome Coronarica Acuta (angina instabile o infarto STEMI o NSTEMI)

D. ECG

The resting ECG is often normal in patients with angina. In the remainder, abnormalities include old myocardial infarction, nonspecific ST-T changes, and changes of LVH. During anginal episodes, as well as during asymptomatic ischemia, the characteristic ECG change is horizontal or downsloping ST-segment depression that reverses after the ischemia disappears. T wave flattening or inversion may also occur.



Normalmente chi ha un'angina stabile ha un ECG normale.

L'ECG si altera durante il dolore, quando c'è ischemia miocardica (reversibile). Questa ischemia miocardica si evidenzia all'ECG con una **depressione del segmento ST**: è una depressione **piana**, i cardiologi dicono "**ST rigido**" (diverso dal down-sloping o up-sloping, che a volte sono variazioni del normale tracciato). Inoltre, abbiamo una **inversione dell'onda T**, che può non essere costante. Tutte queste alterazioni possono regredire se si interviene in acuto.

Investigating patients with ? stable angina

If the patient has an acute coronary syndrome, eg unstable angina, emergency admission is indicated. In those patients with stable chest pain which might be cardiac who do not require emergency admission, a number of options exist. NICE suggests stratifying based on whether there is known CAD, and the likelihood of CAD.^{12,24}

Known CAD and pain typical, no further investigation. If atypical pain, either exercise testing or functional imaging (myocardial perfusion scintigraphy, stress echo, or MRI).

DIAGNOSTICA STRUMENTALE NELL'ANGINA STABILE

ECG da sforzo

Stress Ecocardiografia: a riposo, sotto sforzo o dopo stimolo farmacologico (dobutamina)

Stress Tomoscintigrafia miocardica: a riposo, sotto sforzo o dopo stimolo farmacologico (dobutamina)

MRI cardiaca

Angiografia coronarica

Exercise ECG testing

The patient undergoes a graduated, treadmill exercise test, with continuous 12-lead ECG (fig 1) and blood pressure monitoring. There are numerous treadmill protocols; the 'Bruce protocol' is the most widely used.



Each complex is taken from sample ECGs (lead C5) recorded at 1min intervals during exercise (top line) and recovery (bottom line). At maximum ST depression, the ST segment is almost horizontal. This is a positive exercise test.

Exercise ECG testing. The J-point is the point at which the QRS complex meets the ST segment.

Interpreting the test: A positive test only allows one to assess the probability that the patient has IHD. 75% of people with significant coronary artery disease have a positive test, but so do 5% of people with normal arteries (the false-positive rate is even higher in middle-aged women, eg 20%). The more positive the result, the higher the predictive accuracy. Down-sloping ST depression is much more significant than up-sloping, eg 1mm J-point depression with down-sloping ST segment is 99% predictive of 2-3 vessel disease.



This is an exercise ECG in the same format. It is negative because although the J point is depressed, the ensuing ST segment is steeply up-sloping.

ECG DA SFORZO

Ha una sensibilità piuttosto bassa. Uno sforzo fisico su cicloergometro o treadmill con registrazione ECG dovrebbe evocare le tipiche alterazioni ischemiche (depressione piana del segmento ST) con normalizzazione al cessare dell'esercizio. Il test può essere fatto con stress farmacologico quando una persona non può fare esercizio fisico. La **dobutamina** aumenta il lavoro cardiaco slatendizzando le alterazioni ischemiche. Il tracciato mostra un tipico **test da sforzo**: fase normale (*tracciato sotto*); qui comincia a fare esercizio ed è apparentemente è sottoslivellato ma è *up-sloping*, quindi non è significativo. Quando l'ST diventa pianeggiante e rigido (*tracciato sopra*), allora ecco che diventa significativo. Quindi si smette di fare esercizio e torna tutto normale.

Myocardial perfusion imaging A non-invasive method of assessing regional myocardial blood flow and the cellular integrity of myocytes. The technique uses radionuclide tracers which cross the myocyte membrane and are trapped intracellularly. **Thallium-201** (^{201}Tl), a K^+ analogue, is distributed via regional myocardial blood flow and requires cellular integrity for uptake. Newer **technetium-99** ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)-based agents are similar to ^{201}Tl but have improved imaging characteristics, and can be used to assess myocardial perfusion and LV performance in the same study (fig 2). Myocardial territories supplied by unobstructed coronary vessels have normal perfusion whereas regions supplied by stenosed coronary vessels have poorer relative perfusion, a difference that is accentuated by exercise. For this reason, exercise tests are used in conjunction with radionuclide imaging to identify areas at risk of ischaemia/infarction. Exercise scans are compared with resting views: **reversible** (ischaemia) or **fixed defects** (infarct) can be seen and the coronary artery involved reliably predicted. Drugs (eg **adenosine**, **dobutamine** and **dipyridamole**) can also be used to induce perfusion differences between normal and underperfused tissues.

Myocardial perfusion imaging adds information in patients presenting with acute MI (to determine the amount of myocardium salvaged by thrombolysis) and in diagnosing acute chest pain in those without classical ECG changes (to define the presence of significant perfusion defects).

Stress echocardiography is used to evaluate ventricular function, ejection fraction, myocardial thickening, regional wall motion pre- and post-exercise, and to characterize valvular lesions. **Dobutamine** or **dipyridamole** may be used if the patient cannot exercise. Inexpensive and as sensitive/specific as a thallium scan (p755).

MRI

Cardiac MRI has lower resolution than CT but is superior for functional assessment. This, coupled with a lack of radiation, makes it ideal for the assessment of congenital heart disease. Flow velocities can be measured and, because the flow is proportional to the pressure differences, degrees of stenosis and regurgitation across heart valves can be calculated. Myocardial infarction, perfusion and viability can also be imaged with the use of IV **gadolinium** contrast medium (p762). Both CT and MR use ECG-gating to acquire the imaging data and relate it to the position in the cardiac cycle, thus minimizing the movement artefact (best when the patient is in sinus rhythm).

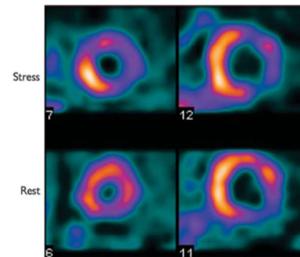


Fig 2. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ perfusion study showing perfusion defect in the left ventricle anterior and lateral walls at stress which is reversible (difference between stress and rest images). This study is good for small vessel disease such as in diabetes. CT and coronary angiography do not show small vessel disease well. Images courtesy of Dr C Cousins.

DIAGNOSTICA STRUMENTALE NON INVASIVA NELL'ANGINA STABILE

L'ECG da sforzo è ora superato da altri metodi che valutano direttamente la perfusione miocardica. Il metodo ora più utilizzato è la **tomoscintigrafia miocardica**: a riposo, sotto sforzo o dopo stimolo farmacologico (dobutamina, adenosina o dipiridamolo). Viene somministrato un tracciante radiattivo a breve emivita e si valuta la perfusione miocardica a riposo o sotto stress. Solitamente il tracciante utilizzato è il tecnezio 99m, molto maneggevole perché ha una emivita molto breve per cui il paziente è radioattivo solo per poche ore. Anche l'**ecocardiogramma** a riposo o durante stress mette in evidenza aree di discinesia miocardica indice di ipoperfusione. Infine, **Risonanza Magnetica cardiaca** con Gadolinio è un esame utilizzato per mettere in evidenza aree di ipoperfusione miocardica combinata con un'ottima risoluzione delle varie strutture cardiache. Immagine di scintigrafia sotto stress e a riposo. A riposo il tracciante è ben distribuito nel muscolo miocardico, quando si introduce lo stress con farmaci ad esempio (dobutamina, adenosina e dipiridamolo) o esercizio fisico ecco vedete che si evidenziano aree non perfuse e non evidenziate dal tracciante.

Cardiac catheterization

This involves the insertion of a catheter into the heart via the femoral or radial artery or venous system, and manipulating it within the heart and great vessels to:

- Sample blood to assess oxygen saturation and measure pressures (see BOX).
- Inject radiopaque contrast medium to image cardiac anatomy and blood flow.
- Perform angioplasty (± stenting), valvuloplasty, and cardiac biopsies, or to do procedures, eg transcatheter ASD closure.
- Perform intravascular ultrasound or echocardiography.

During the procedure, ECG and arterial pressures are monitored continuously. In the UK, the majority are performed as day-case procedures. See BOX.

Indications:

- Coronary artery disease: diagnostic (assessment of coronary vessels and graft patency); therapeutic (angioplasty, stent insertion).
- Valvular disease: diagnostic (to assess severity); therapeutic valvuloplasty (if the patient is too ill or declines valve surgery). See BOX.
- Conaenital heart disease: diagnostic (assessment of severity of lesions); therapeutic (balloon dilatation or septostomy).
- *Other*: cardiomyopathy; pericardial disease; endomyocardial biopsy.

Selective coronary arteriography is the definitive diagnostic procedure for CAD. It can be performed with low mortality (about 0.1%) and morbidity (1–5%), but due to the invasive nature and cost, it is currently only recommended in patients with a high pretest probability of CAD.

CATETERIZZAZIONE CARDIACA

L'angiografia coronarica (coronarografia) è l'esame invasivo più sensibile e specifico per valutare l'aterosclerosi coronarica. Il cateterismo cardiaco è anche importante per definire la funzionalità delle valvole cardiache ed eventualmente eseguire biopsie cardiache. Viene eseguito dal cardiologo emodinamista. Oltre agli aspetti diagnostici, in corso di cateterizzazione cardiaca è possibile eseguire interventi di rivascolarizzazione coronarica (angioplastica con posizionamento di stent) e di plastica valvolare. La cateterizzazione cardiaca in elezione si distingue dall'angioplastica primaria che viene eseguita in urgenza entro 2 ore dalla diagnosi di STEMI per riperfondere il vaso e prevenire la necrosi. Per raggiungere l'aorta ascendente e le camere cardiache sinistre si passa generalmente attraverso l'arteria femorale generalmente.

INDICAZIONI ALLA CATETERIZZAZIONE CARDIACA E ANGIOGRAFIA CORONARICA IN ELEZIONE

L'intervento di angiografia coronarica è associato ad una mortalità bassa ma che è comunque dell'1:1000 (0,1%). La frequenza delle complicanze è tra 1% e 5%.

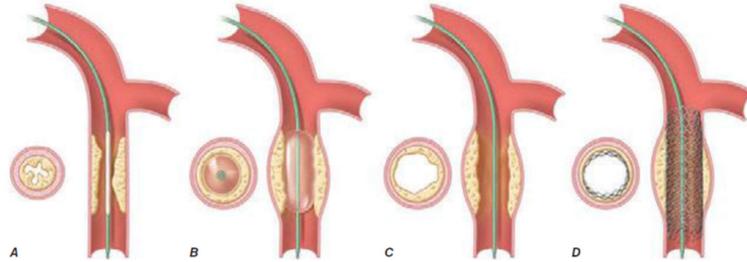
Nella **malattia coronarica** sintomatica diagnosticata sulla base degli esami strumentali non invasivi la coronarografia permette una definizione precisa delle stenosi coronariche e nel corso dello stesso esame è possibile eseguire

un'angioplastica dilatando il tratto stenotico e posizionando uno stent.

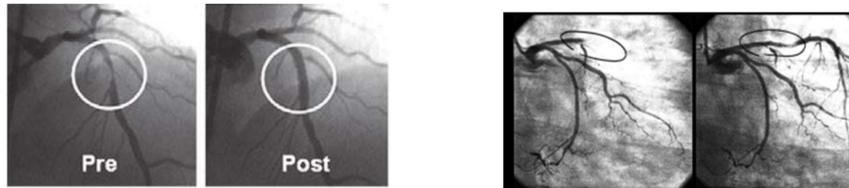
Nella **malattia valvolare** cardiaca è possibile valutare per es. nella stenosi aortica, l'area della valvola, il gradiente trans-valvolare, la velocità del passaggio del sangue attraverso la valvola (jet velocity). E' possibile eseguire una valvuloplastica (dilatazione in caso di stenosi) o addirittura sostituzioni di valvola aortica (TAVI).

Definizione di **cardiopatie congenite** con eventuali interventi correttivi.

PTCA, *percutaneous transluminal coronary angioplasty*

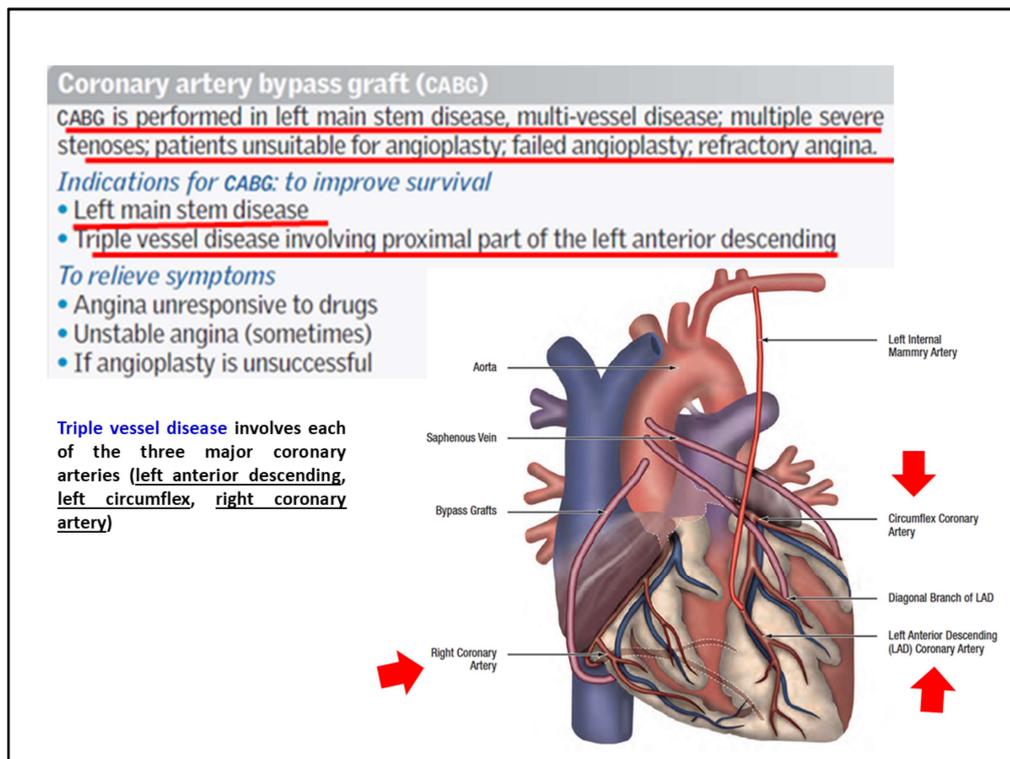


Schematic diagram of the primary mechanisms of balloon angioplasty and stenting. *A. A balloon angioplasty catheter is positioned into the stenosis over a guidewire under fluoroscopic guidance. B. The balloon is inflated temporarily occluding the vessel. C. The lumen is enlarged primarily by stretching the vessel, often resulting in small dissections in the neointima. D. A stent mounted on a deflated balloon is placed into the lesion and pressed against the vessel wall with balloon inflation (not shown). The balloon is deflated and removed, leaving the stent permanently against the wall acting as a scaffold to hold the dissections against the wall and prevent vessel recoil.*



ANGIOPLASTICA CORONARICA CON POSIZIONAMENTO DI STENT

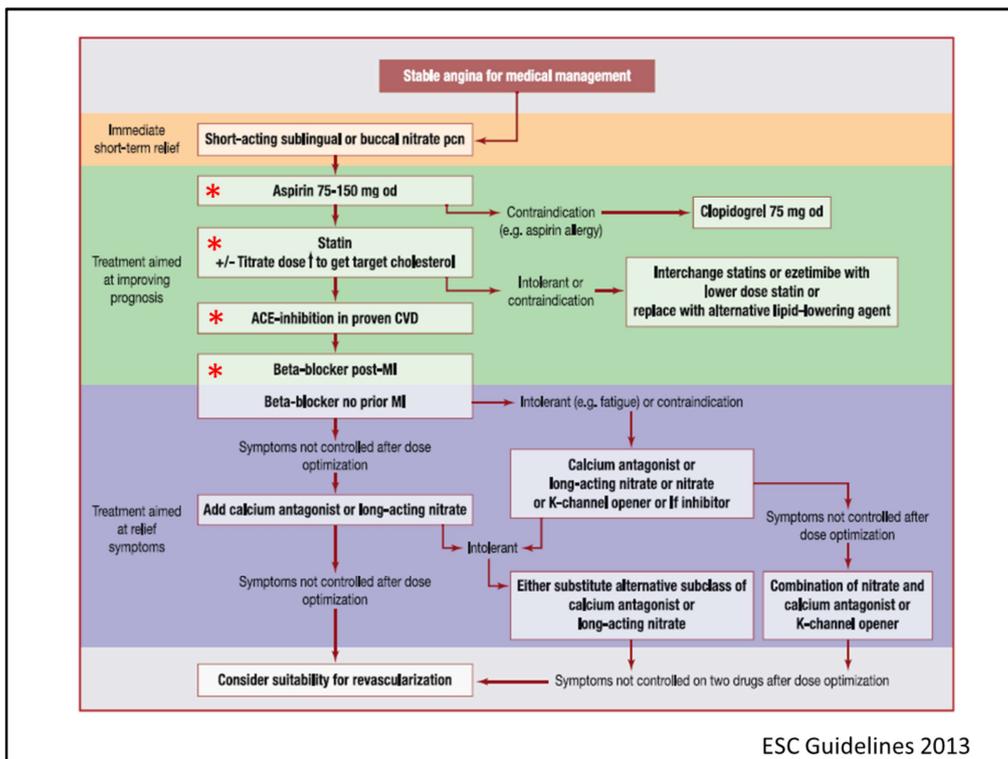
Evidenze coronarografiche di miglioramento del flusso ematica della discendente anteriore (immagini a destra) e della circonflessa (immagini a sinistra)



INTERVENTO DI BYPASS AORTO-CORONARICO

Quando l'intervento di angioplastica coronarica con posizionamento di stent, eseguito dal cardiologo emodinamista, non è sufficiente o non praticabile per stenosi severa di una o più coronarie il cardiocirurgo può eseguire l'intervento di **bypass aorto-coronarico** (CABG, Coronary Artery Bypass Graft surgery).

Le arterie coronariche più importanti sono la discendente anteriore e la circonflessa, che si dipartono dalla coronaria di sinistra, e la coronaria di destra. A valle della stenosi arteriosa coronarica viene suturato un tratto di arteria mammaria e/o di vena safena dell'arto inferiore prelevata dal paziente. Successivamente l'altra estremità del vado trapiantato viene collegata a monte del restringimento o dell'occlusione su un'incisione effettuata sulla parete aortica. In questo modo il sangue avrà un passaggio per aggirare l'ostacolo. Si definisce malattia dei tre vasi la presenza di stenosi critiche in tutte le tre coronarie principali, discendente anteriore, circonflessa, e coronaria di sinistra,



TERAPIA MEDICA DELL'ANGINA STABILE

Bisogna distinguere i farmaci sintomatici da quelli che rallentano la progressione della malattia aterosclerotica coronarica.

Farmaci sintomatici

Il **nitrate** è il tipico farmaco sintomatico per controllare i sintomi dell'angina stabile. Sono disponibili formulazioni sublinguali che vengono assorbite in pochi secondi come la nitroglicerina (Trinitrina®) e l'isosorbide dinitrato (Carvasin®). Sono disponibili formulazioni a rilascio più lento che possono essere compresse di isosorbide mononitrato (Monoket®) o cerotti transdermici a lento rilascio di nitroglicerina (Nitroderm TTS®).

Si parla anche di tachifilassi = una assuefazione al farmaco. È buona norma, in un paziente in terapia cronica con nitrati, lasciare una "finestra" durante la giornata usando delle preparazioni che lascino scoperto il paziente per circa 4-6h, generalmente di sera. Tenete presente che gli eventi coronarici molto spesso prediligono le ore notturne, per cui una buona copertura notturna è auspicabile, anche per il controllo della pressione arteriosa. I cerotti, ad esempio, possono essere tolti ad una certa ora oppure la posologia viene organizzata in modo da lasciare scoperte 6-8h.

Farmaci che rallentano la progressione della patologia aterosclerosica

Nella cardiopatia coronarica cronica devono essere sempre prese in considerazione le seguenti 4 classi di farmaci:

Antiaggreganti piastrinici. Quando una placca è instabile, il fenomeno che porta all'evento coronarico è l'aggregazione piastrinica. L'antiaggregazione piastrinica si realizza generalmente con aspirina a basse dosi (per es. Cardioaspirin® 100 mg). Esistono antiaggreganti di nuova generazione come il Clopidogrel che possono essere utilizzati in caso di allergia all'aspirina. [N.B. gli antiaggreganti sono diversi dagli anticoagulanti che hanno come obiettivo non l'aggregazione piastrinica ma l'inibizione dei fattori della coagulazione: eparina, warfarin, anticoagulanti diretti o NAO]. L'aspirina deve essere sempre presa in considerazione tenendo conto dei principali effetti collaterali (sanguinamenti gastrointestinali e insufficienza renale acuta) non frequenti utilizzando bassi dosaggi.

Statine. E' indispensabile un controllo molto attento del colesterolo LDL tenendo presente i target terapeutici. E' necessario gestire la frequente miopatia da statine (mialgia/miosite) che è benigna nella maggior parte dei casi. La rabdomiolisi è molto rara.

ACE-inibitori o sartani. Sono di prima linea per il controllo della pressione arteriosa ma anche per il rallentamento della progressione dell'aterosclerosi.

β-bloccanti. Il loro utilizzo è fondamentale in quanto riducono il fabbisogno di ossigeno del miocardio.

Questi sono quindi i farmaci utilizzati nel paziente con cardiopatia ischemica cronica stabilizzata con lo scopo di prevenire l'evento acuto coronarico, in pratica sono gli stessi che useremo nel follow-up dell'infarto.

In caso di controindicazione ai beta-bloccanti possono essere utili i farmaci Ca⁺⁺ antagonisti.

Angina pectoris

Management

Modify risk factors: stop smoking, encourage exercise, weight loss. Control hypertension, diabetes, etc., p87. If total cholesterol >4mmol/L give a statin—see p704.

Aspirin (75–150mg/24h) reduces mortality by 34%.

β -blockers, eg atenolol 50–100mg/24h po, reduce symptoms unless contraindicated (asthma, COPD, LVF, bradycardia, coronary artery spasm).

Nitrates: for symptoms, give GTN spray or sublingual tabs, up to every ½h. Prophylaxis: give regular oral nitrate, eg isosorbide mononitrate 20–40mg po bd (have an 8h nitrate-free period to prevent tolerance) or slow-release nitrate (eg Imdur® 60mg/24h). Alternatives: adhesive nitrate skin patches or buccal pills. SE: headaches, BP↓.

Long-acting calcium antagonists: amlodipine 10mg/24h; diltiazem-MR 90–180mg/12h po. They are particularly useful if there is a contraindication to β -blockers.

CORONARY VASOSPASM & ANGINA WITH NORMAL CORONARY ARTERIOGRAMS

- ▶ Precordial chest pain, often occurring at rest during stress or without known precipitant, relieved rapidly by nitrates.
- ▶ ECG evidence of ischemia during pain, sometime with ST-segment elevation.
- ▶ Angiographic demonstration of:
 - No significant obstruction of major coronary vessels.
 - Coronary spasm that responds to intra-coronary nitroglycerin or calcium channel blockers.

Prinzmetal angina

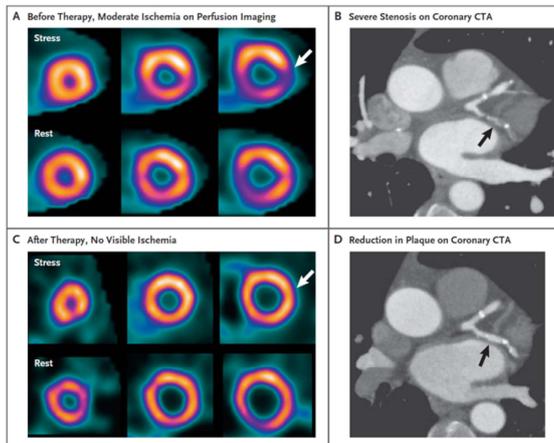
This is due to coronary artery spasm, which can occur even in normal coronary arteries. Pain usually occurs during rest (rather than during activity). ECG during pain shows ST segment elevation, which resolves as the pain subsides. Patients usually do not have the standard risk factors for atherosclerosis. **Treatment:** Calcium channel blockers ± long-acting nitrates. Aspirin can aggravate the ischaemic attacks in these patients. β-blockers (esp non-selective) should also be avoided as they can increase vasospasm. Prognosis is usually very good.

ANGINA DA VASOSPASMO CORONARICO DI PRINZMETAL

- Dolore spesso a riposo risolto dalla somministrazione di nitrati o Ca⁺⁺ antagonisti.
- Alterazioni ECG di tipo ischemico con possibile elevazione dell'ST.
- La coronarografia non dimostra stenosi vascolari.
- Meccanismo riconducibile a vasospasmo coronarico.
- Terapia: nitrati e/o Ca⁺⁺ antagonisti.
- Controindicati aspirina e beta-bloccanti.
- Prognosi favorevole.

Regression of Coronary Atherosclerosis with Medical Therapy

N ENGL J MED 376;14 NEJM.ORG APRIL 6, 2017



A 42-YEAR-OLD MAN WITH HYPERLIPIDEMIA AND A FAMILY HISTORY OF CORONARY artery disease presented with a 4-month history of intermittent exertional chest pain. Myocardial perfusion imaging performed during exercise showed moderate ischemia in the distribution of the left circumflex coronary artery (Panel A, arrow). Coronary computed tomographic angiography (CTA) revealed a large amount of atherosclerotic plaque in the proximal left circumflex coronary artery, which had resulted in severe stenosis (Panel B, arrow). The patient was treated for chronic stable angina with high-intensity statin therapy, ezetimibe, a beta-blocker, and aspirin; he was advised to adopt a healthy diet and to engage in regular physical activity. Over time his symptoms resolved. Four years later, he reported the onset of atypical chest pain. Repeat myocardial perfusion imaging showed no myocardial ischemia (Panel C, arrow), and repeat coronary CTA showed a marked reduction in the amount of plaque and the severity of stenosis in the left circumflex coronary artery (Panel D, arrow). The CTA results were reassuring that his current symptoms were not cardiac. These imaging findings suggest that even when severe stenosis is present, coronary artery disease can regress with medical therapy.

CASO CLINICO DI REGRESSIONE DI STENOSI CORONARICA MEDIANTE TERAPIA MEDICA