



DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Corso di Laurea Magistrale in Farmacia

TESI DI LAUREA

***“Infarto miocardico: biomarcatori cardiaci, prospettive
diagnostiche e aspetti clinici emergenti.”***

Relatore:
Prof.ssa Silvia Garavaglia

Candidato:
Altea Bertone
20037670

anno accademico 2025-2026

Sessione estiva

*Ai miei genitori,
guida e punto di riferimento
in ogni momento della mia vita.*

*Spero di diventare, anche solo in parte,
una persona straordinaria come voi,
che rappresentate il più bell'esempio
di ciò che vorrei essere.*

INDICE

INTRODUZIONE	7
CAPITOLO 1: Anatomia e morfologia del cuore	8
1.1 Morfologia del cuore.....	8
1.1.1 Morfologia macroscopica.....	9
1.1.2 Morfologia microscopica.....	12
1.2 Vascolarizzazione del cuore	14
1.3 Circolazione sanguigna	16
1.3.1 Grande circolo o circolazione sistemica.....	16
1.3.2 Piccolo circolo o circolazione polmonare.....	17
1.4 Sistema di conduzione	17
CAPITOLO 2: Infarto del miocardio: aspetti generali e patogenesi.....	19
2.1 Epidemiologia.....	20
2.2 Classificazione dell'infarto.....	21
2.3 Eziologia	25
2.3.1 Fattori di rischio cardiovascolare	25
2.3.2 Marcatori di rischio cardiovascolare	27
2.4 Aterosclerosi	31
2.5 Fisiopatologia dell'infarto.....	34
2.5.1 Alterazioni contrattili	35
2.5.2 Alterazioni emodinamiche.....	35
2.5.3 Alterazioni elettriche	35
2.5.4 Danno cellulare e rilascio di biomarcatori	36
2.6 Manifestazioni cliniche.....	36
2.7 Complicanze	37
CAPITOLO 3: Infarto miocardico indotto da farmaci e sostanze d'abuso	38
3.1 Farmaci associati a infarto miocardico	39
3.1.1 FANS.....	39
3.1.2 Terapie ormonali e contraccettivi	40
3.1.3 Glucocorticoidi.....	41
3.1.4 Catecolamine.....	42
3.1.5 Antipsicotici	43
3.1.6 Chemioterapici.....	43
3.1.7 Eritropoietina.....	44
3.1.8 Triptani	45
3.2 Sostanze d'abuso e infarto	45
3.2.1 Cocaina	45
3.2.2 Anfetamine.....	46
3.2.3 Cannabis.....	47
3.2.4 Nicotina	47

3.3 Prevenzione e gestione del rischio farmacologico	48
CAPITOLO 4: Diagnosi clinica e strumentale dell'infarto miocardico	50
4.1 Diagnosi elettrocardiografica (ECG)	50
4.1.1 Principi base dell'ECG.....	50
4.1.2 Alterazioni elettrocardiografiche nell'infarto miocardico	52
4.1.3 Evoluzione temporale delle modifiche ECG	53
4.2 Diagnosi per immagini	55
4.2.1 Ecocardiogramma	55
4.2.2 Coronarografia	56
4.2.3 TAC	57
4.2.4 Risonanza magnetica.....	58
4.3 Diagnosi differenziale	59
4.3.1 Angina instabile	59
4.3.2 Pericardite acuta	59
4.3.3 Miocardite	59
4.3.4 Embolia polmonare	60
4.3.5 Dissezione aortica	60
4.3.6 Sindrome di Takotsubo.....	60
4.3.7 Cause non cardiache di dolore toracico	60
CAPITOLO 5: Diagnosi laboratoristica dell'infarto miocardico: biomarcatori cardiaci	61
5.1 Biomarcatori cardiaci.....	61
5.1.1 Storia e sviluppo dei biomarcatori cardiaci.....	61
5.1.2 Caratteristiche ideali di un biomarcatore cardiaco	61
5.1.3 Biomarcatori utilizzati nella pratica clinica	62
5.2 Troponine.....	62
5.2.1 Introduzione alle troponine cardiache.....	62
5.2.2 Meccanismi di rilascio delle troponine nel danno miocardico	64
5.2.3 Evoluzione delle metodiche di dosaggio	65
5.2.4 Ruolo delle hs-cTn nella diagnosi dell'infarto miocardico	66
5.2.5 Algoritmi diagnostici basati sulle hs-cTn.....	68
5.2.6 Interpretazione clinica dei valori di hs-cTn.....	69
5.2.7 Cause non ischemiche di aumento della troponina	70
5.2.8 Valore prognostico delle hs-cTn	71
5.2.9 Limiti delle troponine ad alta sensibilità e prospettive future	72
5.3 Creatinchinasi MB.....	72
5.4 Mioglobina.....	73
5.5 Lattato deidrogenasi.....	73
5.6 Copeptina	74
5.7 Glicogeno fosforilasi BB.....	75
5.8 Nuovi biomarcatori emergenti.....	75

CAPITOLO 6: Trattamenti dell'infarto miocardico.....	77
6.1 Gestione in fase acuta	77
6.1.1 Stabilizzazione.....	77
6.1.2 Monitoraggio	77
6.2 Terapia farmacologica	78
6.2.1 Antiaggreganti	78
6.2.2 Anticoagulanti	79
6.2.3 Beta-bloccanti.....	79
6.2.4 ACE-inibitori e sartani	79
6.2.5 Statine	79
6.3 Rivascolarizzazione	80
6.3.1 Angioplastica	80
6.3.2 Bypass	81
6.4 Prevenzione secondaria	81
6.5 Trattamento dell'infarto nei paesi in via di sviluppo.....	82
CAPITOLO 7: Le cardiopatie in età pediatrica	84
7.1 Sviluppo cardiovascolare fetale e adattamento neonatale	84
7.1.1 Embriogenesi cardiaca.....	84
7.1.2 Circolazione fetale e transizione alla circolazione neonatale.....	85
7.2 Cardiopatie congenite.....	85
7.2.1 Difetto del setto interatriale	86
7.2.2 Difetto del setto interventricolare	86
7.2.3 Dotto arterioso pervio	86
7.2.4 Tetralogia di Fallot.....	86
7.2.5 Coartazione dell'aorta.....	87
7.2.6 Trasposizione delle grandi arterie.....	87
7.3 Diagnosi e screening	87
7.4 Manifestazioni cliniche delle cardiopatie pediatriche	88
7.5 Malattia di Kawasaki	88
7.6 Prognosi e prospettive future.....	89
CAPITOLO 8: Ruolo del farmacista nella gestione del paziente cardiovascolare .	91
8.1 Educazione sanitaria e prevenzione cardiovascolare	91
8.2 Counseling farmacologico e promozione dell'aderenza terapeutica.....	91
8.3 Monitoraggio dei fattori di rischio cardiovascolare	92
8.4 Elettrocardiogramma in farmacia	93
8.4.1 Diffusione dei servizi di telecardiologia sul territorio	93
8.4.2 Esecuzione dell'ECG in farmacia	94
8.4.3 Telemedicina e refertazione a distanza.....	94
8.4.4 Ruolo del farmacista nell'identificazione precoce delle alterazioni cardiovascolari	95
8.4.5 Limiti e criticità del servizio	95

8.5 Collaborazione interdisciplinare e continuità assistenziale	96
CAPITOLO 9: Prospettive future e innovazioni nella gestione dell'infarto miocardico	98
9.1 Nuovi biomarcatori cardiovascolari infiammatori e metabolici emergenti	98
9.2 Terapie innovative.....	99
9.2.1 Nuovi farmaci antiaggreganti e antitrombotici	100
9.2.2 Terapie biologiche	100
9.2.3 <i>RNA therapeutics</i>	101
9.3 Medicina di precisione in cardiologia	101
9.4 Intelligenza artificiale e salute digitale	102
9.4.1 Applicazioni nell'elettrocardiografia	103
9.4.2 Applicazioni nell'imaging cardiovascolare	103
9.4.3 Modelli predittivi e supporto decisionale clinico	104
9.5 Limiti attuali e sviluppi futuri	104
CONCLUSIONE	106
Bibliografia.....	107

INTRODUZIONE

Le malattie cardiovascolari rappresentano una delle principali cause di mortalità e disabilità a livello mondiale e costituiscono ancora oggi una rilevante sfida per i sistemi sanitari. Tra queste, l'infarto del miocardio occupa una posizione di particolare rilievo per l'elevata frequenza, la gravità delle sue complicanze e il significativo impatto sulla qualità di vita dei pazienti. Tale patologia è caratterizzata dalla necrosi del tessuto cardiaco conseguente a una prolungata riduzione o interruzione dell'apporto ematico al miocardio. La tempestività della diagnosi e dell'intervento terapeutico rappresenta un elemento determinante per limitare l'estensione della lesione tissutale e migliorare la prognosi del paziente. Per questo motivo, negli ultimi decenni la ricerca scientifica ha rivolto particolare attenzione allo sviluppo di strumenti diagnostici sempre più accurati e precoci. Accanto alla valutazione clinica e alle metodiche strumentali, i biomarcatori cardiaci hanno assunto un ruolo fondamentale nell'identificazione del danno miocardico. In particolare, l'introduzione delle troponine cardiache ad alta sensibilità ha modificato profondamente l'approccio diagnostico della patologia, consentendo di riconoscere più precocemente l'evento ischemico e di migliorare la stratificazione del rischio. Parallelamente, i progressi nel campo dell'imaging cardiovascolare, della telemedicina, della medicina di precisione e delle tecnologie digitali stanno contribuendo a perfezionare la gestione del paziente. In questo contesto, anche il farmacista è chiamato a svolgere un ruolo sempre più attivo nella prevenzione cardiovascolare, nell'educazione sanitaria e nel supporto all'aderenza terapeutica. La presente tesi affronta i principali aspetti anatomici, fisiopatologici, clinici e diagnostici dell'infarto miocardico, dedicando particolare attenzione ai biomarcatori cardiaci e al loro impiego nella pratica clinica. Vengono inoltre approfonditi alcuni temi di crescente interesse, quali l'infarto miocardico associato all'impiego di farmaci e sostanze d'abuso, le principali cardiopatie dell'età pediatrica, il contributo del farmacista nella gestione del paziente e le più recenti innovazioni nel campo della diagnostica e della medicina cardiovascolare. L'obiettivo è fornire una panoramica aggiornata delle attuali conoscenze scientifiche e delle prospettive future, evidenziando l'importanza di un approccio integrato e multidisciplinare nella prevenzione, nella diagnosi e nella gestione delle patologie cardiovascolari.

CAPITOLO 1: Anatomia e morfologia del cuore

1.1 Morfologia del cuore

Il cuore rappresenta l'organo propulsore centrale dell'apparato cardiocircolatorio, deputato alla generazione del gradiente pressorio necessario al flusso ematico nel letto vascolare. Attraverso un'attività contrattile ritmica, coordinata e finemente regolata, esso assicura il mantenimento della perfusione tissutale omeostatica, garantendo il trasporto continuo di ossigeno, substrati nutritizi, ormoni e cataboliti metabolici verso i diversi distretti dell'organismo¹. Dal punto di vista anatomico, il cuore è un viscere muscolare cavo, impari e mediano, allocato nella cavità toracica all'interno del mediastino medio, in posizione interposta tra le due logge pleuropolmonari (Figura 1). L'organo non occupa una posizione perfettamente simmetrica, poiché circa i due terzi della sua massa risultano dislocati a sinistra della linea mediana¹. Recenti studi di ricostruzione tridimensionale hanno evidenziato la necessità di valutare l'anatomia cardiaca *in situ*, preservando i reali rapporti topografici intratoracici, superando così la tradizionale descrizione bidimensionale derivata dall'esame dell'organo isolato². L'asse maggiore del cuore risulta infatti orientato obliquamente in senso postero-superiore/destro verso l'antero-inferiore/sinistro, configurando precisi rapporti di contiguità con le adiacenti strutture mediastiniche². Esternamente, l'organo è rivestito da una compagine fibro-sierosa protettiva denominata pericardio¹. Il cuore presenta inoltre importanti rapporti anatomici con le strutture circostanti: anteriormente con lo sterno e le cartilagini costali, posteriormente con l'esofago e l'aorta toracica discendente e inferiormente con il diaframma, al quale risulta saldamente ancorato mediante il pericardio fibroso².

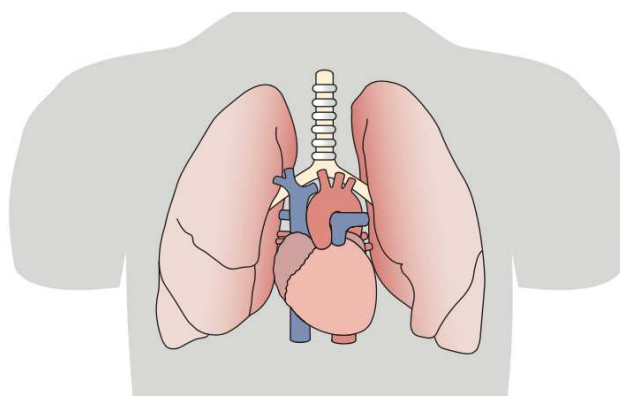


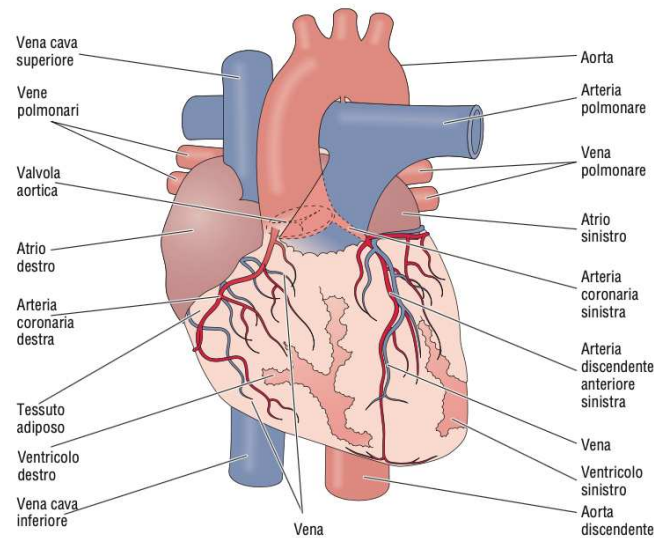
Figura 1. Localizzazione del cuore nella cavità toracica.¹³

1.1.1 Morfologia macroscopica

La caratterizzazione macroscopica del cuore comprende l'analisi della sua configurazione esterna ed interna. Come illustrato nella Figura 2 la morfologia esterna del cuore presenta una geometria conoide, lievemente appiattita in senso antero-posteriore, in cui si distinguono una base, un apice, due facce principali e due margini netti^{1,2}. La base cardiaca si proietta superiormente, posteriormente e verso destra, laddove l'apice, costituito interiormente dal settore terminale del ventricolo sinistro, è orientato inferiormente, anteriormente e a sinistra. Topograficamente, l'apice si proietta a livello del quinto spazio intercostale sinistro, in corrispondenza della linea emiclaveare¹. L'asse maggiore descrive di conseguenza una traiettoria obliqua che procede dall'alto in basso, da destra a sinistra e in direzione postero-anteriore¹. La faccia sternocostale rappresenta la superficie anteriore del cuore ed è rivolta verso il corpo dello sterno e le cartilagini costali. È formata prevalentemente dalla parete anteriore del ventricolo destro, con un minor contributo del ventricolo sinistro¹. Dal suo settore superiore emergono i grandi vasi efferenti, il tronco polmonare e l'aorta ascendente, e risultano visibili le appendici atriali, note come auricole¹. La faccia diaframmatica costituisce la superficie inferiore del cuore. È appoggiata sul centro tendineo del diaframma ed è formata prevalentemente dal ventricolo sinistro e, in quota minore, dal destro. La base del cuore è costituita prevalentemente dagli atri, in particolare dall'atrio sinistro, e rappresenta la sede di sbocco della vena cava superiore e inferiore, del seno coronario e delle quattro vene polmonari. Infine, il profilo cardiaco è definito da un margine destro, definito "acuto", che separa la faccia sternocostale da quella diaframmatica, e da un margine sinistro, definito "ottuso", che delimita il passaggio tra la faccia sternocostale e la faccia polmonare sinistra¹. La superficie del cuore è percorsa da molteplici solchi che segnano i confini tra le diverse cavità cardiache e accolgono vasi coronarici e nervi.

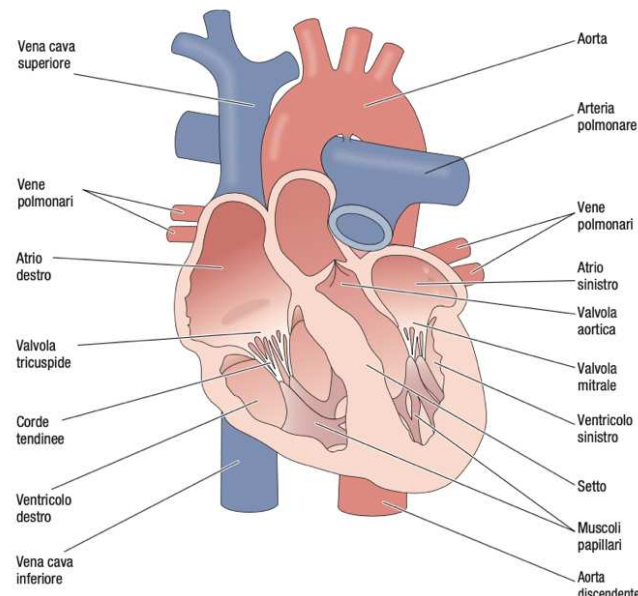
- Il solco coronario o atrioventricolare decorre trasversalmente attorno al cuore e separa la porzione atriale da quella ventricolare, accogliendo i tronchi principali delle arterie coronarie e il seno coronario.
- Il solco interventricolare anteriore separa anteriormente il ventricolo destro dal sinistro e si estende dal solco coronario fino all'apice.
- Il solco interventricolare posteriore decorre sulla faccia diaframmatica e divide posteriormente i due ventricoli.
- Il solco interatriale separa esternamente atrio destro e sinistro.

- Il solco terminale, localizzato sulla superficie dell'atrio destro, delimita la transizione tra il seno delle vene cave e la porzione anatomicamente trabecolata.



*Figura 2. Configurazione esterna del cuore.*¹³

La configurazione interna rivela un'organizzazione quadricamerale, strutturata in due atrii supero-posteriori e due ventricoli infero-anteriori (Figura 3)^{1,2}. Le sezioni destre e sinistre sono separate rigidamente dal setto interatriale e dal setto interventricolare, la cui integrità anatomica impedisce la commistione tra il sangue deossigenato venoso e quello ossigenato arterioso.



*Figura 3. Configurazione interna del cuore.*¹³

L'atrio destro riceve il sangue venoso proveniente dalla circolazione sistemica attraverso la vena cava superiore, la vena cava inferiore e il seno coronario. Presenta una parete prevalentemente liscia, ad eccezione dell'auricola destra, nella quale sono presenti rilievi muscolari chiamati muscoli pettinati. Sulla parete mediale è presente la fossa ovale, residuo del forame ovale fetale. L'atrio destro comunica con il ventricolo destro tramite l'orifizio atrioventricolare destro, dotato della valvola tricuspide. L'atrio sinistro riceve il sangue ossigenato proveniente dai polmoni attraverso le quattro vene polmonari. Le sue pareti risultano prevalentemente lisce e l'auricola sinistra presenta muscoli pettinati meno sviluppati rispetto all'atrio destro¹. Nell'atrio sinistro i muscoli pettinati risultano confinati quasi esclusivamente all'interno dell'auricola, mentre il corpo dell'atrio presenta pareti prevalentemente lisce². L'atrio sinistro comunica con il ventricolo sinistro tramite l'orifizio atrioventricolare sinistro, dotato della valvola mitrale o bicuspid¹. Il ventricolo destro riceve il sangue venoso dall'atrio destro e lo convoglia nel tronco polmonare. Presenta una parete anteriore, una parete posteriore e una parete mediale che corrisponde al setto interventricolare. La sua parete è relativamente sottile, poiché deve generare pressioni modeste necessarie alla circolazione polmonare. Internamente sono presenti trabecole carnee, muscoli papillari e corde tendinee. La cavità del ventricolo destro è divisibile in cono venoso e arterioso o infundibulo. È inoltre presente la trabecola setto-marginale. Il ventricolo sinistro riceve il sangue ossigenato dall'atrio sinistro e lo immette nell'aorta. Esso presenta pareti molto più spesse rispetto al ventricolo destro con un rapporto di 3:1, poiché deve sviluppare elevate pressioni per garantire la distribuzione del sangue in tutti i distretti corporei^{1,12}. La particolare disposizione tridimensionale e l'orientamento elicoidale delle fibre miocardiche ventricolari contribuiscono alla caratteristica meccanica di torsione del ventricolo sinistro durante la sistole, migliorando l'efficienza della funzione di pompa cardiaca. Questo meccanismo consente lo sviluppo di un movimento di avvolgimento durante la sistole e di detorsione durante la diastole, ottimizzando l'eiezione ventricolare e favorendo il successivo riempimento cardiaco^{6,8,14}. Anche la cavità del ventricolo sinistro presenta trabecole carnee, muscoli papillari e corde tendinee. La parete mediale è costituita dal setto interventricolare¹. A completare l'organizzazione anatomica interna del cuore vi sono le valvole cardiache, strutture che garantiscono il flusso unidirezionale del sangue impedendo il suo reflusso. In base alla loro posizione anatomica si distinguono due categorie principali: le valvole atrioventricolari, costituite dalla tricuspide e dalla mitrale, e le valvole semilunari,

rappresentate dalla polmonare e dalla aortica, le quali si aprono durante la sistole ventricolare e si chiudono durante la diastole impedendo il reflusso sanguigno¹. La valvola tricuspide è situata tra l'atrio destro e il ventricolo destro. È costituita da tre cuspidi: anteriore, posteriore e mediale o settale. Le cuspidi sono ancorate ai muscoli papillari tramite le corde tendinee¹. La valvola mitrale si trova tra l'atrio sinistro e il ventricolo sinistro ed è costituita da due cuspidi: anteriore e posteriore. Anche in questo caso le corde tendinee impediscono il prolasso delle cuspidi durante la sistole. La valvola polmonare è situata all'origine del tronco polmonare ed è costituita da tre valvole semilunari: una anteriore e due posteriori. La valvola aortica è localizzata all'origine dell'aorta ed è costituita da tre cuspidi semilunari: destra, sinistra e posteriore¹.

1.1.2 Morfologia microscopica

L'analisi istologica e microscopica della parete cardiaca permette di definire i substrati strutturali responsabili delle proprietà meccaniche, elastiche ed elettrofisiologiche dell'organo. La parete è strutturata in tre tonache tessutali sovrapposte che, dall'interno all'esterno, si qualificano come endocardio, miocardio ed epicardio, racchiuse nel sacco pericardico (Figura 4)¹.

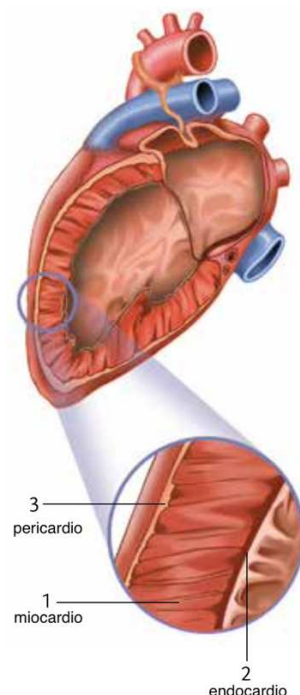


Figura 4. Rappresentazione delle principali strutture della parete cardiaca.¹¹

L'endocardio riveste internamente le cavità e le valvole cardiache ed è costituito da endotelio e tessuto connettivo subendoteliale. Garantisce una superficie liscia che riduce l'attrito del sangue. Nelle regioni ventricolari appare più spesso rispetto agli atri, soprattutto per la maggiore presenza di tessuto connettivo elastico e fibre collagene. Il miocardio rappresenta la tonaca più spessa e la più importante a livello funzionale. La muscolatura atriale e ventricolare è separata dallo scheletro fibroso del cuore. Il miocardio ventricolare è organizzato in fasci muscolari superficiali, medi e profondi¹. Questa disposizione consente un'efficace contrazione a "torsione", fondamentale per la funzione di pompa del cuore^{1,14}. Lo spessore varia in base alle diverse cavità cardiache risultando maggiore nei ventricoli rispetto agli atri e raggiungendo il massimo sviluppo nel ventricolo sinistro, responsabile della generazione della pressione necessaria a sostenere il grande circolo sistemico. Le fibre miocardiche sono connesse tra loro mediante dischi intercalari che permettono sia l'adesione meccanica sia la propagazione dell'impulso elettrico. Il miocardio comprende inoltre il miocardio specifico, formato dalle cellule del sistema di conduzione cardiaco, responsabile della generazione e trasmissione degli impulsi^{1,5}. L'epicardio rappresenta la tonaca più esterna del cuore e corrisponde al foglietto viscerale del pericardio sieroso. È costituito da mesotelio poggiato su uno strato connettivale che contiene vasi coronarici, nervi e tessuto adiposo. Il cuore è internamente avvolto dal pericardio, costituito da pericardio fibroso e sieroso. Il pericardio fibroso è formato da tessuto connettivo denso e resistente e mantiene il cuore in sede, delimitandone l'eccessiva distensione. Si ancora al diaframma, allo sterno e ai grossi vasi. Il pericardio sieroso è costituito da un foglietto parietale e uno viscerale chiamato epicardio e lo spazio tra i due contiene il liquido pericardico, che lubrifica le superfici riducendo l'attrito durante i movimenti cardiaci. Il pericardio svolge importanti funzioni: mantiene il cuore nella posizione anatomica corretta, limita l'eccessiva distensione cardiaca e riduce gli attriti dovuti all'attività contrattile¹. Alla base strutturale del cuore è presente lo scheletro fibroso, formato da tessuto connettivo fibroso denso. Esso è costituito principalmente da quattro anelli fibrosi e da due trigoni fibrosi. Svolge numerose funzioni fondamentali: fornisce sostegno alle valvole cardiache, rappresenta il punto di inserzione delle fibre miocardiche atriali e ventricolari, contribuisce al mantenimento della forma degli orifizi cardiaci e agisce da isolamento elettrico tra atri e ventricoli, permettendo il passaggio dell'impulso unicamente attraverso il sistema di conduzione. Dal punto di vista istologico, il cuore è costituito prevalentemente da

cardiomiociti, cellule muscolari striate involontarie munite di nucleo centrale, mitocondri e miofibrille organizzate in sarcomeri. I cardiomiociti sono interconnessi a livello dei dischi intercalari, in cui la presenza di desmosomi garantisce l'adesione meccanica tra le cellule durante lo stress contrattile, mentre le *gap junctions* che sono costituite principalmente dalla connessina-43, mediano l'accoppiamento elettrico continuo⁹. Questa complessa architettura giunzionale trasforma il miocardio in un sincizio funzionale, permettendo la propagazione uniforme e rapidissima del potenziale d'azione. Tra le cellule cardiache si distinguono inoltre cellule contrattili del miocardio comune, cellule nodali del nodo senoatriale e atrioventricolare e fibre del sistema di conduzione, come fascio di His e fibre di Purkinje^{1,5}.

1.2 Vascolarizzazione del cuore

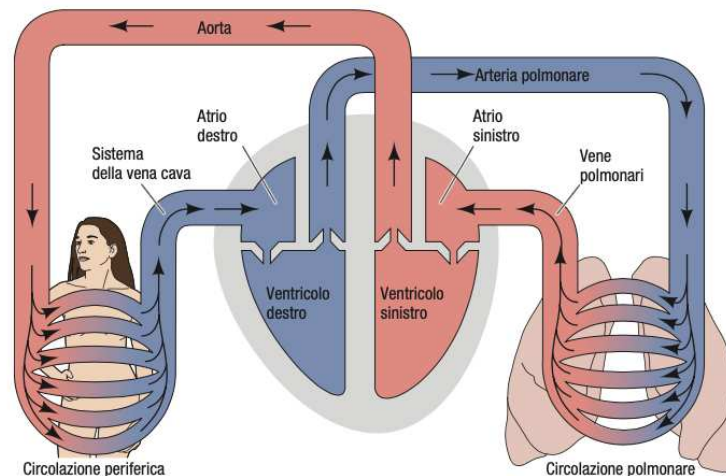
La costante attività contrattile miocardica richiede un continuo e cospicuo apporto di ossigeno e substrati metabolici, garantito da un sistema vascolare dedicato^{1,7}. L'irrorazione arteriosa trae origine dalla radice dell'aorta ascendente, immediatamente al di sopra delle semilunari nei seni aortici di Valsalva, tramite le arterie coronarie destra e sinistra¹. Questi vasi decorrono nello spazio sottopericardico prima di ramificarsi in arterie penetranti intramiocardiche. La perfusione del miocardio avviene prevalentemente durante la diastole, quando il rilasciamento della parete cardiaca riduce la compressione esercitata sui vasi intramurali, consentendo un adeguato apporto di ossigeno e substrati metabolici al tessuto miocardico⁷. L'arteria coronaria destra origina dal seno aortico destro e decorre nel solco coronario, emettendo rami collaterali destinati principalmente all'atrio e al ventricolo destro. Nella maggior parte dei casi origina anche il ramo interventricolare posteriore.

L'arteria coronaria sinistra, di calibro maggiore ma più breve, origina dal seno aortico sinistro e si divide nel ramo interventricolare anteriore e nel ramo circonflesso. Il primo irrori gran parte dei ventricoli e del setto interventricolare, mentre il secondo vascolarizza l'atrio sinistro e la parete laterale del ventricolo sinistro. Sotto il profilo fisiopatologico, le arterie coronarie si comportano come rami terminali; sebbene esistano micro-anastomosi inter-coronariche, queste risultano generalmente insufficienti a compensare un'occlusione acuta e repentina del lume vascolare^{1,7,10}. Di conseguenza, una severa e persistente riduzione del flusso ematico determina un mismatch irreversibile tra apporto e richiesta di ossigeno, sfociando rapidamente nell'ischemia miocardica e nella successiva

necrosi del tessuto provocando infarto miocardico acuto^{1,7}. Il drenaggio venoso del cuore è garantito da un complesso sistema di vene cardiache che raccolgono il sangue refluo dal miocardio e lo convogliano prevalentemente nell'atrio destro. La maggior parte del sangue venoso cardiaco confluisce nel seno coronario, un ampio canale venoso localizzato sulla faccia diaframmatica del cuore che sfocia nell'atrio destro, in prossimità della vena cava inferiore. Tra le principali vene tributarie del seno coronario si distinguono la grande vena cardiaca che accompagna il ramo interventricolare anteriore e successivamente il ramo circonflesso nel solco coronario, la vena cardiaca media che decorre posteriormente nel solco interventricolare, la piccola vena cardiaca che segue il decorso della coronaria destra lungo il margine acuto del cuore, la vena posteriore del ventricolo sinistro, la vena obliqua dell'atrio sinistro, le vene cardiache anteriori che sfociano nell'atrio destro e le vene cardiache minime o di Tebesio che drenano nelle cavità cardiache. L'aorta rappresenta la principale arteria del grande circolo ed è il vaso arterioso di calibro maggiore dell'organismo. Origina dal ventricolo sinistro del cuore e distribuisce sangue ossigenato a tutti i distretti corporei. Essa è suddivisa in aorta ascendente, arco dell'aorta e aorta discendente, a sua volta distinta in toracica e addominale. L'aorta ascendente origina dall'orifizio aortico del ventricolo sinistro ed è compresa all'interno del pericardio. In questa porzione prendono origine le arterie coronarie destra e sinistra. L'arco aortico si dirige posteriormente e verso sinistra, dando origine ai principali vasi arteriosi destinati a testa, collo e arti superiori, tra cui tronco brachiocefalico, arteria carotide comune sinistra e arteria succlavia sinistra. L'aorta toracica decorre nel mediastino posteriore, lateralmente alla colonna vertebrale, emettendo rami destinati alla parete toracica e agli organi del torace. L'aorta addominale attraversa il diaframma e prosegue nell'addome anteriormente alla colonna vertebrale. Da essa originano rami viscerali e parietali destinati agli organi addominali e alla parete addominale e va a terminare a livello della quarta vertebra lombare biforcandosi nelle arterie iliache comuni destra e sinistra¹.

1.3 Circolazione sanguigna

L'apparato cardiovascolare umano è configurato come un sistema di trasporto ematico chiuso, doppio e completo, articolato in due macro-circuiti idraulici posti in serie (Figura 5)¹.



*Figura 5. Circolazione sanguigna.*¹³

1.3.1 Grande circolo o circolazione sistemica

Il grande circolo ha inizio nel ventricolo sinistro; il sangue ricco di ossigeno viene immesso nell'aorta e distribuito, tramite reti arteriose e capillari, a tutti gli organi e tessuti corporei per consentire gli scambi gassosi e nutritizi. Dopo aver ceduto ossigeno ai tessuti e aver raccolto anidride carbonica e prodotti di scarto, il sangue refluo viene indirizzato nel sistema venoso sistemico. Le vene, prima di terminare nell'atrio destro del cuore, confluiscono progressivamente nella vena cava superiore, che raccoglie il sangue proveniente dai distretti sopradiaframmatici e la vena cava inferiore, che drena i territori sottodiaframmatici¹. All'interno del grande circolo assume particolare importanza il sistema della vena porta, un sistema venoso funzionale che raccoglie il sangue proveniente dagli organi dell'apparato digerente e dalla milza per convogliarlo al fegato. La vena porta si forma principalmente dalla confluenza della vena mesenterica superiore e della vena splenica. Dopo aver attraversato il fegato, il sangue viene raccolto dalle vene epatiche e riversato nella vena cava inferiore¹.

1.3.2 Piccolo circolo o circolazione polmonare

Il piccolo circolo origina dal ventricolo destro, il quale pompa il sangue deossigenato nel tronco polmonare. Questo si biforca nelle arterie polmonari destra e sinistra, indirizzando il flusso ai polmoni. A livello dei capillari alveolari si compiono gli scambi gassosi, ematosi, con eliminazione di anidride carbonica e saturazione di ossigeno. Il sangue ossigenato viene infine ricondotto all'atrio sinistro mediante le quattro vene polmonari¹.

1.4 Sistema di conduzione

Come schematizzato in Figura 6 il sistema di conduzione cardiaco è costituito da cellule muscolari cardiache specializzate nella generazione e nella propagazione dell'impulso elettrico responsabile della contrazione del cuore. Tale sistema permette la coordinazione dell'attività meccanica di atri e ventricoli, assicurando un'efficace funzione di pompa. L'impulso elettrico origina nel nodo senoatriale, o nodo di Keith-Flack, localizzato nella parete dell'atrio destro in prossimità dello sbocco della vena cava superiore. Questa struttura costituisce il pacemaker fisiologico del cuore, poiché genera spontaneamente impulsi elettrici ritmici, che si diffondono rapidamente nella muscolatura atriale, determinando la contrazione simultanea dei due atri^{1,5}. Sebbene tradizionalmente vengano descritti specifici fasci internodali, anteriore, medio e posteriore, evidenze anatomiche consolidate dimostrano che non esistono vere e proprie vie di conduzione microscopicamente isolate negli atri. La conduzione dell'impulso avviene attraverso vie preferenziali costituite da fasci di miocardio atriale comune, orientati longitudinalmente e strettamente accoppiati^{4,5}.

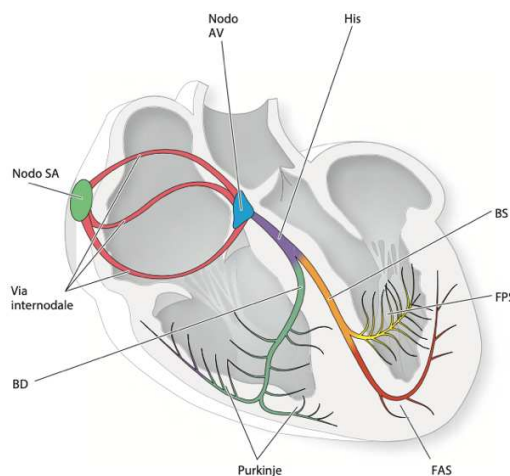


Figura 6. Sistema di conduzione del cuore.¹³

L'impulso raggiunge successivamente il nodo atrioventricolare o nodo di Aschoff-Tawara, situato nella porzione inferiore del setto interatriale, in prossimità dell'orifizio del seno coronarico¹. In questa sede l'impulso subisce un rallentamento fisiologico che, oltre a consentire il completo riempimento dei ventricoli prima della sistole ventricolare, svolge una funzione di filtro limitando la trasmissione ai ventricoli di impulsi atriali eccessivamente rapidi e contribuendo al mantenimento di un'adeguata sincronizzazione tra attività atriale e ventricolare^{1,5}. Dal nodo atrioventricolare origina il fascio atrioventricolare, o fascio di His, che attraversa lo scheletro fibroso del cuore e rappresenta l'unica normale connessione elettrica tra atri e ventricoli^{1,5}, raggiungendo successivamente il setto interventricolare¹. Qui si divide nelle branche destra e sinistra; la branca sinistra si suddivide generalmente nei fascicoli anteriore e posteriore, mentre entrambe le branche decorrono lungo il setto interventricolare e si continuano nelle fibre di Purkinje^{1,5}. Queste ultime costituiscono una rete di cellule specializzate localizzate nello strato sottoendocardico dei ventricoli e sono responsabili della rapida conduzione dell'impulso elettrico al miocardio ventricolare, garantendo una contrazione coordinata ed efficace dei ventricoli¹. L'attività meccanica del cuore è subordinata alla corretta sequenza degli eventi elettrici: la depolarizzazione di membrana innesca l'accoppiamento eccitazione-contrazione -sistole-, mentre la ripolarizzazione cellulare determina il rilasciamento -diastole-³. Alterazioni strutturali o funzionali della genesi e della propagazione dell'impulso configurano il quadro clinico delle aritmie. Queste possono originare in differenti sedi del sistema di conduzione, a livello del nodo senoatriale possono comparire bradicardia o tachicardia sinusale; negli atri, focolai ectopici o circuiti di rientro possono causare fibrillazione atriale, flutter atriale e tachicardie atriali; alterazioni del nodo atrioventricolare possono provocare blocchi della conduzione o aritmie giunzionali. Anche il sistema His-Purkinje può essere interessato da disturbi della conduzione, come i blocchi di branca, mentre a livello ventricolare possono svilupparsi extrasistoli, tachicardia ventricolare e fibrillazione ventricolare, spesso associate a danno ischemico o cicatriziale del miocardio¹.

CAPITOLO 2: Infarto del miocardio: aspetti generali e patogenesi

L'infarto miocardico acuto (IMA), comunemente chiamato “attacco cardiaco”, rappresenta una condizione clinica acuta caratterizzata dalla necrosi irreversibile di una porzione del muscolo cardiaco conseguente ad una riduzione critica o ad una completa interruzione del flusso ematico coronarico. Nella maggior parte dei casi, tale evento è la conseguenza dell'occlusione trombotica di un'arteria coronaria in seguito alla rottura o erosione di una placca aterosclerotica vulnerabile. La conseguente cessazione dell'apporto di ossigeno e nutrienti determina alterazioni funzionali, strutturali e metaboliche che conducono alla morte delle cellule miocardiche¹⁵. Sotto il profilo sintomatologico, l'IMA si manifesta con sintomi tipici, quali dolore o senso di oppressione toracica irradiato al collo, alla mandibola, alla spalla o all'arto superiore, ma può presentarsi anche con quadri clinici atipici o completamente asintomatici, definiti ischemie silenti, che si riscontrano con maggiore frequenza nei soggetti di età avanzata o affetti da diabete mellito. Nei casi più gravi rappresenta un evento potenzialmente fatale, in grado di determinare rapido deterioramento emodinamico, aritmie maligne e arresto cardiaco improvviso. Dal punto di vista clinico, l'infarto miocardico continua a rappresentare una delle principali emergenze cardiovascolari e una delle più importanti cause di mortalità e disabilità a livello globale. In tale scenario, la precocità diagnostica e l'immediatezza delle strategie di riperfusione coronarica rappresentano l'unica misura di contenimento per circoscrivere l'area del danno tissutale e ottimizzare l'aspettativa e la qualità di vita del paziente a lungo termine. L'approccio scientifico a questa patologia ha vissuto una profonda metamorfosi nel corso del Novecento. L'evoluzione della diagnostica elettrocardiografica, la scoperta di enzimi e proteine sieriche altamente specifici e l'avvento delle terapie di riperfusione meccanica e farmacologica, come l'angioplastica coronarica primaria e la fibrinolisi, hanno letteralmente rivoluzionato la storia naturale della malattia, abbattendo drasticamente i tassi di mortalità durante la degenza ospedaliera¹⁵.

2.1 Epidemiologia

Le malattie cardiovascolari rappresentano una delle principali cause di morbidità e mortalità a livello mondiale, e l'infarto miocardico costituisce una delle loro manifestazioni cliniche più rilevanti. Nonostante i significativi progressi nella prevenzione e nel trattamento, esso continua a determinare un notevole impatto sanitario, sociale ed economico, risultando tra le prime cause di morte e disabilità nei Paesi industrializzati¹⁵. Per quanto riguarda la diffusione, la cardiopatia ischemica cronica e le sue complicanze acute rappresentano un'emergenza epidemiologica costante. I dati epidemiologici del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), storicamente riferiti alla metà dello scorso decennio, stimavano che negli Stati Uniti circa 16,5 milioni di individui di età superiore ai 20 anni fossero affetti da cardiopatia ischemica¹⁵. Nella stessa popolazione, la prevalenza complessiva dell'infarto miocardico è stimata intorno al 3%, mostrando una frequenza significativamente superiore nel sesso maschile rispetto a quello femminile¹⁵. Sul piano dell'incidenza, i dati storici consolidati del registro americano *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) evidenziavano un impatto annuale pari a circa 605.000 nuovi casi di infarto miocardico e circa 200.000 eventi di recidiva¹⁵. La parziale e progressiva riduzione dell'incidenza globale osservata negli ultimi tre decenni è attribuibile principalmente al migliore controllo dei fattori di rischio cardiovascolare e alla maggiore diffusione delle terapie preventive¹⁵. L'età rappresenta uno dei principali determinanti del rischio non modificabile di infarto miocardico, la cui frequenza aumenta esponenzialmente con l'avanzare degli anni. Le medesime rilevazioni mostrano che l'età media al primo episodio di infarto miocardico è pari a 65,6 anni negli uomini e a 72 anni nelle donne, evidenziando una latenza temporale di circa un decennio nel sesso femminile¹⁵. Le differenze tra uomini e donne sono attribuite, almeno in parte, al possibile effetto protettivo degli estrogeni durante il periodo fertile, che contribuisce a ritardare la comparsa della malattia aterosclerotica e di eventi cardiovascolari nelle donne. Inoltre, alcuni fattori di rischio, in particolare il diabete mellito, sembrano esercitare un impatto proporzionalmente maggiore nelle pazienti donne rispetto agli uomini²⁴. Sono inoltre presenti differenze geografiche e demografiche legate alla distribuzione dei fattori di rischio cardiovascolare, agli stili di vita, alle condizioni socioeconomiche e all'accesso ai servizi sanitari. Tali variazioni contribuiscono a determinare differenze significative nell'incidenza e nella mortalità dell'infarto tra diverse popolazioni. Analizzando la popolazione statunitense come modello multifattoriale, la

prevalenza dell'infarto miocardico risulta pari al 4,0% negli uomini bianchi non ispanici e al 2,4% nelle donne della stessa etnia; nei soggetti neri non ispanici la prevalenza è rispettivamente del 3,3% e del 2,2%, mentre nelle popolazioni ispaniche è del 2,9% negli uomini e del 2,1% nelle donne. I tassi storicamente più bassi sono stati osservati nelle popolazioni asiatiche non ispaniche, con una prevalenza del 2,6% negli uomini e dello 0,7% nelle donne, sebbene tali valori mostrino una tendenza in crescita a causa della progressiva occidentalizzazione degli stili di vita¹⁵. Dal punto di vista della mortalità, l'infarto miocardico rappresenta una delle principali cause di morte associate alla malattia coronarica. Secondo i dati epidemiologici consolidati dal *National Health Interview Survey* (NHIS), si registrano 114.023 decessi annui attribuiti direttamente all'infarto miocardico, mentre in 151.863 casi l'infarto è stato riportato come fattore contribuyente al decesso¹⁵. La mortalità complessiva associata alla fase acuta dell'evento varia ampiamente tra il 5% e il 30% a seconda della tempestività dei soccorsi; la quota maggiore di questi decessi si consuma tuttora sul territorio, prima dell'ammissione in ambiente ospedaliero, a causa dell'insorgenza di aritmie ventricolari fatali come la fibrillazione ventricolare. Nei pazienti che superano la fase acuta, il rischio di mortalità a dodici mesi rimane rilevante, assestandosi tra il 5% e il 12%¹⁵. La prognosi è determinata soprattutto dall'estensione geometrica della necrosi tissutale e dalla funzione ventricolare sinistra residua, la cui conservazione, espressa da una frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) mantenuta, costituisce il principale fattore predittivo positivo di sopravvivenza. Al contrario, un incremento della mortalità risulta fortemente associato all'età avanzata, al diabete mellito, al ritardo intercorso tra l'insorgenza del dolore e la riperfusione coronarica, alla presenza di insufficienza cardiaca congestizia e all'aumento dei biomarcatori come i livelli di proteina C reattiva ad alta sensibilità (hs-PCR) e il peptide natriuretico di tipo B (BNP)¹⁵.

2.2 Classificazione dell'infarto

In base alle caratteristiche elettrocardiografiche e al grado di occlusione coronarica, l'infarto miocardico viene generalmente classificato in infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) e infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI)¹⁶.

- Lo **STEMI** (*ST-Elevation Myocardial Infarction*) è solitamente causato da un'occlusione coronarica completa e persistente, responsabile di un'ischemia

transmurale che può evolvere rapidamente verso una necrosi estesa del miocardio. All'elettrocardiogramma è caratterizzato dalla presenza di sopraslivellamento persistente del tratto ST nelle derivazioni interessate¹⁶.

- Il **NSTEMI** (*Non-ST-Elevation Myocardial Infarction*) è generalmente associato a un'occlusione coronarica parziale o transitoria. Pur in assenza di sopraslivellamento del tratto ST si osserva un incremento dei biomarcatori di necrosi miocardica, indicativo di danno cellulare e necrosi del tessuto miocardico¹⁶.

Oltre alla tradizionale classificazione elettrocardiografica in STEMI e NSTEMI, l'infarto miocardico può essere classificato sulla base dei meccanismi fisiopatologici che ne determinano l'insorgenza. La *Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction* distingue cinque principali categorie di infarto miocardico, ciascuna caratterizzata da specifici aspetti eziologici, clinici e prognostici che influenzano l'approccio diagnostico e terapeutico²⁰.

L'**infarto miocardico di tipo 1** rappresenta la forma più comune di infarto ed è conseguenza della rottura, erosione o fissurazione di una placca aterosclerotica vulnerabile. L'esposizione del materiale trombogenico contenuto nella placca determina l'attivazione piastrinica e della cascata della coagulazione, con conseguente formazione di un trombo intracoronarico responsabile della riduzione o dell'interruzione del flusso ematico. Il prolungarsi dell'ischemia determina la necrosi del tessuto miocardico²⁰. L'entità relativa dell'aterosclerosi e della componente trombotica nella lesione responsabile può variare considerevolmente tra i pazienti e, in alcuni casi, il trombo può dare origine a fenomeni di embolizzazione coronarica distale che contribuiscono all'estensione del danno miocardico. Inoltre, la rottura della placca può essere accompagnata da emorragia intraplaacca, evento che favorisce ulteriormente la progressione del processo trombotico²¹. La diagnosi si basa sull'evidenza clinica di ischemia miocardica associata all'aumento dei biomarcatori di danno cardiaco, in particolare delle troponine cardiache^{20,21}.

L'**infarto miocardico di tipo 2** è causato da uno squilibrio tra l'apporto e la richiesta di ossigeno da parte del miocardio in assenza di rottura di placca aterosclerotica e di trombosi coronarica primaria. Tale condizione può essere determinata da differenti meccanismi, tra cui vasospasmo coronarico, disfunzione microvascolare, embolia coronarica, dissezione spontanea delle arterie coronarie o aterosclerosi coronarica non

complicata^{20,21}. Anche condizioni sistemiche extracardiache, come anemia, ipossiemia o grave ipertensione arteriosa, possono contribuire all'insorgenza di questo tipo di infarto attraverso la riduzione dell'apporto di ossigeno o l'aumento della richiesta miocardica²⁰. Inoltre, la *Fourth Universal Definition* specifica che lo squilibrio tra domanda e apporto di ossigeno può essere determinato anche da insufficienza respiratoria con severa ipossiemia, bradiaritmie persistenti, ipotensione o shock, condizioni che compromettono la perfusione miocardica²¹. Parallelamente, un incremento del fabbisogno metabolico cardiaco può essere osservato in presenza di tachiaritmie sostenute o grave ipertensione arteriosa, soprattutto quando associata a ipertrofia ventricolare sinistra²¹. Tra le cause non aterosclerotiche merita particolare attenzione la dissezione coronarica spontanea, condizione osservata soprattutto nelle donne giovani, caratterizzata dalla formazione di un falso lume all'interno della parete coronarica con conseguente compressione del lume vero e riduzione del flusso ematico coronarico²¹.

L'infarto miocardico di tipo 3 comprende i casi in cui il paziente presenta segni e sintomi suggestivi di ischemia miocardica acuta, quali dolore toracico tipico, alterazioni elettrocardiografiche indicative di ischemia o aritmie ventricolari maligne, ma va incontro a morte cardiaca improvvisa prima che sia possibile documentare l'aumento dei biomarcatori cardiaci. In tali circostanze, la diagnosi si fonda sul forte sospetto clinico di un evento ischemico acuto e sulle evidenze strumentali disponibili, pur in assenza della conferma laboratoristica del danno miocardico²⁰.

L'infarto miocardico di tipo 4 è associato alle procedure di rivascolarizzazione coronarica percutanea, *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI) e viene ulteriormente suddiviso in sottocategorie sulla base del meccanismo responsabile del danno miocardico^{20,21}. Il tipo **4a** è correlato direttamente alla procedura interventistica, il tipo **4b** è associato alla trombosi dello stent, mentre il tipo **4c** è conseguenza della restenosi intrastent²¹. In questi pazienti la valutazione diagnostica può risultare complessa, poiché un incremento delle concentrazioni plasmatiche delle troponine cardiache può essere osservato anche come conseguenza della procedura stessa²⁰. Pertanto, la diagnosi richiede l'integrazione dei dati laboratoristici con le evidenze cliniche, elettrocardiografiche, angiografiche e di imaging, al fine di distinguere il danno miocardico procedurale da un vero evento ischemico acuto^{20,21}.

L'infarto miocardico di tipo 5 è correlato all'intervento di bypass aortocoronarico *Coronary Artery Bypass Grafting*, (CABG) e riflette un danno miocardico conseguente

all'ischemia perioperatoria o al trauma chirurgico. Dopo l'intervento è frequente osservare un aumento delle concentrazioni delle troponine cardiache; tuttavia, la sola elevazione dei biomarcatori non è sufficiente per porre diagnosi di infarto miocardico²⁰. La conferma diagnostica richiede infatti la presenza di ulteriori evidenze di ischemia, quali alterazioni elettrocardiografiche, reperti angiografici o anomalie documentate mediante tecniche di imaging cardiovascolare^{20,21}. In questo contesto, le modificazioni aspecifiche del tratto ST e dell'onda T osservabili nel periodo post-operatorio possiedono una minore affidabilità diagnostica rispetto ad altri scenari clinici e devono pertanto essere interpretate nel contesto complessivo del quadro clinico²⁰. La *Fourth Universal Definition* stabilisce inoltre specifici criteri diagnostici per l'infarto correlato a bypass aortocoronarico, distinguendolo dal semplice danno miocardico procedurale²¹. Una particolare entità clinica è rappresentata dall'**infarto miocardico con arterie coronarie non ostruttive** o *Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries*, (**MINOCA**). Esso rappresenta una particolare presentazione clinica dell'infarto miocardico caratterizzata dalla presenza dei criteri diagnostici di infarto acuto del miocardio in assenza di stenosi coronariche ostruttive significative all'angiografia coronarica^{21,22}. In particolare, il termine MINOCA viene applicato ai pazienti che soddisfano i criteri universali di infarto miocardico e che presentano arterie coronarie con stenosi inferiori al 50%, in assenza di altre cause evidenti responsabili del quadro clinico^{21,22}. Il MINOCA non costituisce una singola entità patologica, ma una sindrome eterogenea che comprende differenti meccanismi fisiopatologici, sia aterosclerotici sia non aterosclerotici²². Tra le principali cause riconosciute figurano la rottura o erosione di placche aterosclerotiche non ostruttive, il vasospasmo coronarico, la disfunzione del microcircolo coronarico, l'embolia o la trombosi coronarica e la dissezione coronarica spontanea^{20,22}. Sebbene inizialmente il MINOCA fosse considerato una condizione relativamente benigna, studi più recenti hanno dimostrato che esso è associato ad un rischio non trascurabile di eventi cardiovascolari avversi e reinfarto durante il follow-up, soprattutto quando i fattori eziologici sottostanti non vengono adeguatamente identificati e trattati^{20,22}. Per tale motivo, il riscontro di coronarie non ostruttive non deve escludere la diagnosi di infarto miocardico né ridurre l'attenzione diagnostica e terapeutica nei confronti del paziente²². Dal punto di vista epidemiologico, il MINOCA rappresenta circa il 5-6% di tutti gli infarti miocardici sottoposti a coronarografia ed è osservato più

frequentemente nei soggetti più giovani e nel sesso femminile rispetto all'infarto associato a malattia coronarica ostruttiva²².

2.3 Eziologia

L'eziopatogenesi dell'infarto miocardico è riconducibile, per la maggior parte dei casi clinici, alla cardiopatia ischemica cronica secondaria all'aterosclerosi delle arterie coronarie di conduttanza. L'occlusione di una coronaria determina una marcata diminuzione dell'apporto di ossigeno al tessuto cardiaco; quando tale condizione si prolunga nel tempo, si verifica la morte dei cardiomiociti e la conseguente necrosi miocardica¹⁵. Sebbene l'aterosclerosi coronarica rappresenti la causa predominante dell'infarto miocardico, l'ischemia può derivare anche da altri meccanismi fisiopatologici quali vasospasmo coronarico, disfunzione endoteliale, embolia coronarica, dissezione arteriosa spontanea e condizioni responsabili di uno squilibrio tra richiesta e apporto di ossigeno al miocardio²⁰.

2.3.1 Fattori di rischio cardiovascolare

I fattori di rischio cardiovascolare descrivono specifiche variabili biologiche, condizioni fisiopatologiche o abitudini comportamentali la cui presenza correla statisticamente e causalmente con un incremento della probabilità di sviluppare una patologia aterosclerotica nel corso della vita. Un fattore per essere definito causale deve precedere la comparsa della patologia ed essere correlato ai meccanismi fisiopatologici che ne determinano l'insorgenza¹⁷. I fattori di rischio vengono comunemente distinti in modificabili e non modificabili. I primi comprendono condizioni sulle quali è possibile intervenire mediante il cambiamento dello stile di vita o l'adozione di strategie terapeutiche mirate, tra questi rientrano l'ipertensione arteriosa, l'ipercolesterolemia, il fumo di sigaretta, il diabete mellito, il sovrappeso, l'obesità, la sedentarietà, le abitudini alimentari scorrette e lo stress. I secondi includono caratteristiche proprie dell'individuo, quali età, sesso, predisposizione genetica e appartenenza etnica. È fondamentale evidenziare che la concomitanza di più fattori di rischio non esercita un'azione semplicemente sommaria, bensì un effetto sinergico e moltiplicatore, incrementando in modo esponenziale il rischio cardiovascolare globale dell'individuo. L'identificazione precoce dei fattori di rischio cardiovascolare è fondamentale per la prevenzione delle

malattie cardiovascolari e per la riduzione dell'incidenza di eventi quali infarto miocardico, ictus e morte cardiaca improvvisa¹⁷. Le **dislipidemie** comprendono un gruppo eterogeneo di alterazioni biochimiche caratterizzate da una concentrazione anormale delle frazioni lipidiche o lipoproteiche nel compartimento plasmatico. Tali alterazioni possono manifestarsi come ipercolesterolemia, caratterizzata dall'aumento delle concentrazioni plasmatiche di colesterolo, ipertrigliceridemia, associata ad un incremento dei trigliceridi, iperfosfolipidemia, dovuta all'aumento dei livelli di fosfolipidi oppure dislipidemia mista, condizione nella quale si osserva l'alterazione concomitante di due o più componenti lipidiche. Di straordinaria rilevanza emersa nella più recente letteratura scientifica è il ruolo della Lipoproteina(a) [Lp(a)], un complesso macromolecolare strutturalmente simile alle LDL ma contenente l'apolipoproteina(a), la quale conferisce spiccate proprietà pro-trombotiche, pro-infiammatorie e pro-aterogene indipendenti dai normali livelli di colesterolo^{16,18}. È importante sottolineare che l'apo(a) che compone la Lp(a) non va confusa con la dell'Apolipoproteina A-I (ApoA-I), costituente principale delle particelle HDL come sottolineato di seguito. Le dislipidemie possono essere classificate in primitive, quando conseguenti a difetti genetici del metabolismo lipidico, oppure secondarie, quando associate a condizioni patologiche quali diabete mellito, obesità, sindrome nefrosica, ipotiroidismo, epatopatie, abuso di alcol o all'assunzione di specifici farmaci. L'identificazione della causa sottostante risulta fondamentale per impostare un corretto percorso diagnostico e terapeutico¹⁷. I lipidi costituiscono una vasta categoria di composti organici comprendente acidi grassi liberi, trigliceridi, fosfolipidi, steroli, vitamine liposolubili e carotenoidi. Essi svolgono funzioni fondamentali come componenti strutturali delle membrane cellulari, riserve energetiche e precursori di numerose molecole biologicamente attive. Tra i lipidi di maggiore interesse clinico vi è il colesterolo, molecola indispensabile per la sintesi degli ormoni steroidei, degli acidi biliari e delle membrane cellulari. Sebbene una parte venga introdotta con l'alimentazione, la maggior quota deriva dalla sintesi endogena epatica attraverso la via metabolica del mevalonato. I trigliceridi rappresentano la principale forma di deposito energetico dell'organismo e sono costituiti da una molecola di glicerolo esterificata con tre acidi grassi. Durante il metabolismo energetico, tali componenti vengono scissi e utilizzati come substrato energetico dai diversi tessuti¹⁷. I lipidi plasmatici presentano una natura idrofoba; pertanto, il loro trasporto nel compartimento ematico acquoso necessita l'incorporazione in complessi macromolecolari idrosolubili

denominati lipoproteine. Queste strutture sferiche possiedono un nucleo idrofobo centrale e un guscio idrofilo superficiale costituito da fosfolipidi, colesterolo libero e apolipoproteine specifiche, che agiscono come ligandi recettoriali. Le principali classi di lipoproteine si differenziano per densità e funzione e comprendono le VLDL (*Very Low-Density Lipoproteins*), ricche di trigliceridi; le IDL (*Intermediate-Density Lipoproteins*), derivate dal metabolismo delle VLDL; le LDL (*Low-Density Lipoproteins*), responsabili del trasporto del colesterolo ai tessuti periferici e coinvolte in maniera determinante nello sviluppo dell'aterosclerosi; e le HDL (*High-Density Lipoproteins*), coinvolte nel trasporto inverso del colesterolo verso il fegato e dotate di un'importante azione protettiva nei confronti della malattia aterosclerotica¹⁷. La valutazione laboratoristica comprende generalmente il dosaggio del colesterolo totale, del colesterolo LDL, del colesterolo HDL e dei trigliceridi. Nelle linee guida per la stratificazione avanzata del rischio si raccomanda il dosaggio dell'Apolipoproteina B (ApoB), marcatore riflesso del numero totale di particelle aterogene circolanti (VLDL, IDL, LDL), e dell'Apolipoproteina A-I (ApoA-I), costituente principale delle particelle HDL ad azione protettiva¹⁷.

2.3.2 Marcatori di rischio cardiovascolare

Una quota significativa di eventi cardiovascolari si manifestano anche in soggetti privi dei tradizionali fattori di rischio, evidenziando l'importanza di ulteriori biomarcatori coinvolti nei processi infiammatori, trombotici ed endoteliali. Tra i principali biomarcatori dell'infiammazione si includono la proteina C reattiva ad alta sensibilità (hs-PCR), l'interleuchina-6 (IL-6) e il fibrinogeno, il cui incremento è stato associato ad un aumento del rischio cardiovascolare e alla progressione dell'aterosclerosi. Gli indici della funzione fibrinolitica comprendono l'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA) e l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1 (PAI-1), coinvolti nella regolazione dei processi trombotici. Tra i marcatori di disfunzione endoteliale e rischio aterosclerotico assumono particolare importanza l'omocisteina e la lipoproteina(a) [Lp(a)], entrambe associate a un aumento del rischio di eventi cardiovascolari. Il ligando solubile del CD40 (sCD40L) rappresenta invece un indicatore di attivazione piastrinica e stato protrombotico, mentre la *Pregnancy Associated Plasma Protein-A* (PAPP-A) è considerata un marcatore di instabilità della placca aterosclerotica. Infine, l'albumina modificata dall'ischemia (IMA) costituisce un biomarcatore precoce di ischemia miocardica, utile soprattutto nelle fasi iniziali delle sindromi coronariche acute. La

valutazione di questi biomarcatori consente una più accurata comprensione dei processi fisiopatologici coinvolti nelle malattie cardiovascolari e può contribuire a migliorare l'identificazione dei soggetti a rischio, la diagnosi precoce e la gestione clinica dei pazienti¹⁷. Negli ultimi anni l'interesse della ricerca si è progressivamente orientato verso l'identificazione di biomarcatori in grado di fornire informazioni non solo diagnostiche, ma anche prognostiche e preventive, con l'obiettivo di migliorare la stratificazione del rischio cardiovascolare e individuare precocemente i soggetti maggiormente predisposti allo sviluppo di eventi ischemici¹⁹. L'**omocisteina** è un amminoacido solforato derivante dal metabolismo della metionina, un amminoacido essenziale introdotto con la dieta. Il suo metabolismo comprende due importanti vie metaboliche: la rimetilazione a metionina e la transolfurazione a cistationina. Tali processi richiedono la presenza di vitamine del gruppo B, in special modo vitamina B12, vitamina B6 e folati¹⁷. La metilene-tetraidrofolato reduttasi (MTHFR) è un enzima chiave del metabolismo dei folati, coinvolto nella produzione del 5-metiltetraidrofolato, cofattore essenziale per la conversione dell'omocisteina in metionina. Grazie a questa funzione contribuisce al controllo delle concentrazioni plasmatiche di omocisteina e ai processi di sintesi e metilazione del DNA. Una sua ridotta attività, spesso associata a polimorfismi genetici o a carenze vitaminiche, può compromettere il metabolismo dell'omocisteina e favorirne l'accumulo nel sangue, determinando una condizione definita iperomocisteinemia¹⁷. L'iperomocisteinemia viene generalmente classificata in forme lievi, moderate e severe sulla base dei livelli ematici riscontrati. Numerosi studi scientifici hanno evidenziato una correlazione tra l'aumento dei livelli di omocisteina e un maggiore rischio di patologie cardiovascolari e tromboemboliche, tra cui malattia coronarica, infarto miocardico, ictus e tromboembolismo venoso. Sebbene i meccanismi fisiopatologici non siano ancora completamente chiariti, il ruolo patogenetico dell'omocisteina sembra essere legato sia alla sua azione protrombotica sia alla sua capacità di indurre disfunzione endoteliale, favorendo processi infiammatori, stress ossidativo e alterazioni della funzione vascolare. Tuttavia, sotto il profilo clinico-evidenziale, va rilevato il cosiddetto "paradosso dell'omocisteina"; infatti i grandi trial clinici controllati hanno dimostrato che la riduzione farmacologica dei livelli di omocisteina tramite supplementazione di vitamine del gruppo B non riduce l'incidenza di eventi cardiovascolari ripetuti, suggerendo che l'omocisteina possa agire più come un indicatore riflesso di danno vascolare che come un fattore causale modificabile indipendente¹⁷. La **proteina C reattiva (PCR)** è una proteina di fase acuta

sintetizzata principalmente a livello epatico in risposta a stimoli infiammatori. Essa rappresenta uno dei principali biomarcatori della risposta infiammatoria sistemica e svolge un ruolo rilevante non solo come indicatore diagnostico, ma anche nei processi fisiopatologici coinvolti nello sviluppo delle malattie cardiovascolari. La PCR è infatti in grado di interagire con diverse molecole coinvolte nell'aterogenesi e nella disfunzione endoteliale, tra cui le lipoproteine LDL ossidate, l'endotelina-1, l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1 (PAI-1) e altri mediatori implicati nei processi infiammatori e trombotici¹⁷. In ambito cardiovascolare, il dosaggio della proteina C reattiva ad alta sensibilità (hs-PCR) consente di rilevare concentrazioni infinitesimali della proteina, identificando stati infiammatori vascolari subclinici associati ad un aumentato rischio cardiovascolare. Numerosi studi hanno evidenziato una correlazione tra elevati livelli di hs-PCR e la presenza di angina instabile, infarto miocardico acuto, sindromi coronariche acute e altri eventi cardiovascolari maggiori. Inoltre, valori persistentemente elevati risultano associati a una maggiore mortalità e a un aumento della necessità di procedure di rivascolarizzazione¹⁷. L'*American Heart Association* (AHA) e i *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) hanno proposto una classificazione del rischio cardiovascolare basata sui livelli plasmatici di hs-PCR. In particolare, concentrazioni inferiori a 1 mg/L sono associate a un basso rischio cardiovascolare, valori compresi tra 1 e 3 mg/L identificano un rischio intermedio, mentre concentrazioni superiori a 3 mg/L sono associate a un rischio elevato. Valori superiori a 10 mg/L suggeriscono generalmente la presenza di un processo infiammatorio acuto e, nel contesto della malattia aterosclerotica, possono essere osservati in associazione a fenomeni di instabilità e rottura della placca con conseguente attivazione trombotica¹⁷. Il **ligando solubile del CD40** è un biomarcatore correlato all'attivazione piastrinica e ai processi trombo-infiammatori coinvolti nella patogenesi delle malattie cardiovascolari. Deriva da una proteina transmembrana espressa prevalentemente sulla superficie delle piastrine che, in seguito all'attivazione cellulare, viene esposta sulla membrana e successivamente rilasciata nel circolo ematico sotto forma di frammento solubile biologicamente attivo. Attraverso il legame con il proprio recettore specifico, sCD40L promuove fenomeni proinfiammatori e protrombotici, contribuendo alla progressione della malattia aterosclerotica e alla formazione del trombo coronarico. Numerosi studi hanno evidenziato che concentrazioni elevate di sCD40L sono associate ad un aumento del rischio di eventi cardiovascolari avversi, in particolare nei pazienti affetti da sindromi coronarie acute, suggerendo un

possibile ruolo di questo biomarcatore nella stratificazione prognostica del rischio cardiovascolare¹⁷. La **Proteina plasmatica A associata alla gravidanza (PAPP-A)**, è una glicoproteina ad elevato peso molecolare inizialmente identificata come biomarcatore impiegato nello screening prenatale delle anomalie cromosomiche fetali. Studi successivi hanno evidenziato il suo coinvolgimento anche nei processi patologici a carico dell'apparato cardiovascolare, dimostrando che essa viene sintetizzata da diverse cellule presenti nella parete vascolare e all'interno delle placche aterosclerotiche. La PAPP-A possiede attività metalloproteinasi ed è considerata un indicatore di instabilità della placca aterosclerotica. La sua espressione aumenta durante l'evoluzione della lesione aterosclerotica e potrebbe contribuire ai processi che favoriscono la destabilizzazione della placca e la successiva comparsa di eventi ischemici acuti. Per tali caratteristiche, la PAPP-A è stata proposta come potenziale biomarcatore prognostico nella valutazione del rischio cardiovascolare e nella stratificazione dei pazienti con sindromi coronariche acute¹⁷. L'**albumina modificata dall'ischemia** o *Ischemia Modified Albumin (IMA)*, è un biomarcatore precoce di ischemia miocardica che si forma in seguito a modificazioni strutturali dell'albumina sierica indotte da condizioni di ipossia e stress ossidativo. Durante gli episodi ischemici, la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) altera la porzione N-terminale della molecola, riducendone la capacità di legare alcuni metalli di transizione, in particolare il cobalto. L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di IMA si verifica entro pochi minuti dall'insorgenza dell'evento ischemico, raggiungendo rapidamente valori elevati che possono persistere per diverse ore. Tale incremento precede spesso l'aumento dei tradizionali biomarcatori di necrosi miocardica, rendendo l'IMA particolarmente utile nell'identificazione precoce delle condizioni ischemiche e nella valutazione dei pazienti con sospetta sindrome coronarica acuta. La sua produzione è favorita dall'attivazione dei meccanismi cellulari di adattamento all'ipossia, mediati dal fattore inducibile dall'ipossia (HIF-1 α)¹⁷. Dal punto di vista clinico, l'IMA presenta un elevato valore predittivo negativo e risulta particolarmente utile nell'esclusione di una sindrome coronarica acuta nei pazienti con dolore toracico sospetto. Sebbene non sia specifica per l'ischemia miocardica, poiché può aumentare anche in altre condizioni caratterizzate da ipossia tissutale e stress ossidativo, il suo impiego può migliorare significativamente l'accuratezza diagnostica nelle fasi precoci dell'ischemia¹⁷. Nonostante l'interesse suscitato come marcatore precoce di ischemia, il suo impiego

clinico risulta oggi limitato dalla ridotta specificità e dalla disponibilità di biomarcatori più accurati e maggiormente validati nella pratica clinica¹⁹.

2.4 Aterosclerosi

L'aterosclerosi è una malattia degenerativa, infiammatoria e multifattoriale che interessa prevalentemente le arterie di medio e grosso calibro. Essa costituisce una delle più importanti cause di morbidità e mortalità nei Paesi industrializzati ed è caratterizzata da un processo infiammatorio cronico che coinvolge principalmente la tonaca intima della parete arteriosa. La patologia origina dall'accumulo progressivo di lipoproteine aterogene all'interno della parete arteriosa e della loro successiva modificazione e ossidazione, fenomeno che induce una risposta infiammatoria cronica e favorisce la comparsa e l'evoluzione di lesioni multifocali, tra cui la placca aterosclerotica rappresenta la manifestazione di maggiore rilevanza clinica^{18,23}. L'infiammazione cronica svolge infatti un ruolo centrale in tutte le fasi dell'aterogenesi, dalla formazione della lesione iniziale fino alla progressione e all'instabilizzazione della placca aterosclerotica^{18,23}. Dal punto di vista fisiopatologico, l'aterosclerosi è una patologia dinamica che evolve nel tempo attraverso diverse fasi successive (Figura 7).

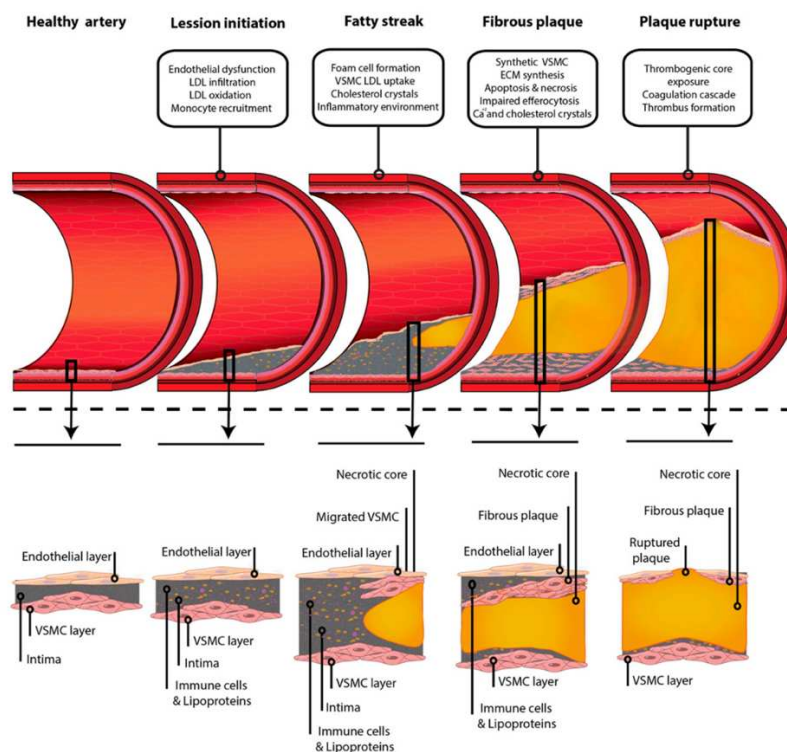


Figura 7. Rappresentazione schematica della formazione della placca aterosclerotica, dall'arteria sana alla rottura della placca.²³

Il processo ha origine con l'alterazione della funzione endoteliale e l'accumulo di lipoproteine nella parete arteriosa, prosegue con la formazione e la progressiva crescita della placca aterosclerotica e può culminare nell'instabilizzazione della lesione e nella comparsa di fenomeni trombotici acuti. La conseguente riduzione o interruzione del flusso ematico può determinare ischemia tissutale e, nei casi più gravi, necrosi dell'organo interessato¹⁷. Nel contesto della cardiopatia ischemica, la progressione dell'aterosclerosi a livello delle arterie coronarie rappresenta il principale meccanismo patogenetico alla base dell'infarto miocardico acuto, evento che si verifica generalmente in seguito alla complicazione trombotica di una placca aterosclerotica vulnerabile^{16,17}. L'identificazione di biomarcatori associati alla vulnerabilità della placca rappresenta attualmente uno dei principali ambiti di ricerca per la prevenzione degli eventi cardiovascolari acuti¹⁹. La formazione della placca rappresenta la fase iniziale del processo aterogenetico ed è preceduta dalla disfunzione endoteliale, considerato l'evento innescante nella patogenesi della malattia. In condizioni fisiologiche, l'endotelio vascolare svolge un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi circolatoria, regolando il tono vasale, la permeabilità della parete arteriosa, i processi coagulativi e l'adesione cellulare. L'esposizione cronica ai fattori di rischio cardiovascolare determina una progressiva compromissione delle funzioni protettive dell'endotelio. Tale alterazione si associa anche a una ridotta biodisponibilità dell'ossido nitrico (NO), una molecola dotata di proprietà vasodilatatrici, antinfiammatorie e antitrombotiche, il cui deficit contribuisce alla progressione del processo aterosclerotico²³. La disfunzione endoteliale favorisce inoltre l'aumento della permeabilità vascolare e l'ingresso delle lipoproteine a bassa densità (LDL) nello spazio subendoteliale della parete arteriosa¹⁷. Una volta penetrate nella parete vascolare, le LDL vanno incontro a processi di ossidazione che innescano una risposta infiammatoria locale, determinando il reclutamento di monociti e macrofagi. Questi ultimi fagocitano le LDL modificate e si trasformano in cellule schiumose (*foam cells*), elemento caratteristico delle lesioni aterosclerotiche precoci e della formazione della stria lipidica^{17,23}. Dal punto di vista evolutivo, il primo stadio della lesione è rappresentato dalla stria lipidica (*fatty streak*), caratterizzata dall'accumulo di lipoproteine e cellule infiammatorie tra la tonaca intima e quella media. In questa fase, i macrofagi attivati rilasciano mediatori proinfiammatori e fattori chemotattici che promuovono la migrazione e la proliferazione delle cellule muscolari lisce dalla tonaca media verso l'intima. Il progressivo accumulo di cellule e materiale lipidico determina un

graduale ispessimento della parete arteriosa e una lieve riduzione del lume vascolare, ponendo le basi per lo sviluppo della placca aterosclerotica matura^{17,18}. Con il progredire del processo aterosclerotico, l'accumulo di lipidi e cellule infiammatorie all'interno della parete arteriosa continua, favorendo l'evoluzione della lesione verso la formazione della placca stabile. Le cellule muscolari lisce migrate dalla tonaca media all'intima producono abbondante matrice extracellulare e tessuto fibroso, formando un cappuccio solido che isola e ricopre il nucleo lipidico centrale dal flusso sanguigno e contribuisce alla stabilità della lesione aterosclerotica^{17,23}. La placca stabile può determinare un progressivo restringimento del lume arterioso e una riduzione del flusso ematico, ma presenta una minore probabilità di complicanze trombotiche acute rispetto alle placche vulnerabili. Tuttavia, il persistente stimolo infiammatorio locale può modificarne progressivamente la struttura, promuovendo il turnover della matrice e favorendone l'instabilità a lungo termine¹⁸. Lo stress ossidativo e l'infiammazione cronica contribuiscono inoltre alla progressione della lesione aterosclerotica, favorendo la proliferazione e la migrazione delle cellule muscolari lisce e aumentando il rischio di instabilità e rottura della placca²⁰. L'evoluzione sfavorevole della lesione può condurre alla formazione della placca vulnerabile o instabile, caratterizzata da una capsula fibrosa sottile e da un ampio nucleo lipidico ricco di cellule infiammatorie^{17,18}. La vulnerabilità della placca è strettamente correlata alla presenza di un ampio nucleo necrotico lipidico, di una capsula fibrosa assottigliata e di un marcato infiltrato infiammatorio, caratteristiche che ne aumentano la suscettibilità alla rottura²³. In presenza di stimoli emodinamici o infiammatori, la capsula fibrosa può andare incontro a fissurazione o rottura, evento che espone al sangue circolante il contenuto altamente trombogenico della placca, rappresentando il meccanismo patogenetico fondamentale alla base della maggior parte delle sindromi coronariche acute^{16,17,18}. La rottura della placca determina una rapida attivazione delle piastrine e della cascata della coagulazione, favorendo l'aggregazione piastrinica, l'attivazione della cascata della coagulazione e la deposizione di fibrina, processi che conducono allo sviluppo di un trombo capace di occludere parzialmente o completamente il vaso interessato^{16,17,23}. In alcuni casi il trombo può rimanere localizzato nel sito della lesione, determinando un'occlusione parziale o completa del vaso coronarico; in altri casi, frammenti trombotici possono distaccarsi e migrare, dando origine a fenomeni embolici¹⁷. L'occlusione coronarica determina una riduzione significativa o una completa interruzione dell'apporto di ossigeno e nutrienti al miocardio,

causando ischemia e conseguenti alterazioni metaboliche, elettriche e contrattili delle cellule cardiache¹⁷. Se la perfusione non viene rapidamente ristabilita, il danno ischemico evolve verso una necrosi miocardica irreversibile, configurando il quadro clinico dell'infarto miocardico acuto, la cui estensione è influenzata dalla durata dell'ischemia, dal grado di occlusione coronarica e dall'efficienza dell'eventuale circolo collaterale. Gli eventi trombotici conseguenti alla rottura di una placca vulnerabile sono responsabili della maggior parte delle manifestazioni cliniche acute dell'aterosclerosi, tra cui le sindromi coronariche acute, l'infarto miocardico e l'ictus ischemico^{16,17}.

2.5 Fisiopatologia dell'infarto

L'infarto miocardico è generalmente la conseguenza di un'improvvisa riduzione o interruzione del flusso sanguigno coronarico che determina un grave squilibrio tra apporto e richiesta di ossigeno a livello del miocardio¹⁵. Accanto al classico meccanismo ostruttivo guidato dalla placca ateromasica, il deficit di ossigeno al miocardio può originare da dinamiche prettamente funzionali. Come già descritto in precedenza per il MINOCA, l'ischemia può svilupparsi anche in assenza di un'occlusione coronarica significativa, ad esempio in presenza di vasospasmo coronarico o disfunzione del microcircolo²⁰. Nella maggior parte dei casi, l'evento è causato dalla rottura o erosione di una placca aterosclerotica vulnerabile, che determina l'attivazione delle piastrine e della cascata coagulativa con conseguente formazione di un trombo intracoronarico. L'occlusione del vaso per un periodo superiore a 20-40 minuti può determinare una drastica riduzione dell'apporto di ossigeno e nutrienti al miocardio, con conseguente instaurazione di uno stato ischemico. Se la perfusione non viene rapidamente ristabilita, il danno ischemico evolve progressivamente verso la necrosi cellulare. Il danno ischemico interessa inizialmente la regione subendocardica e si estende gradualmente verso gli strati più esterni del miocardio, subepicardici, fino a coinvolgere l'intero spessore della parete ventricolare^{15,16}. A livello cellulare, l'anossia determina alterazioni della membrana cellulare, rilassamento delle miofibrille e disfunzione mitocondriale. Se la perfusione non viene rapidamente ristabilita, il danno evolve verso la necrosi dei cardiomiociti. Poiché il miocardio possiede una capacità rigenerativa estremamente limitata, l'area infartuata viene progressivamente sostituita da tessuto fibroso cicatriziale, mentre il ventricolo va incontro a fenomeni di rimodellamento strutturale caratterizzati da dilatazione, ipertrofia

compensatoria del tessuto residuo e progressiva compromissione della funzione cardiaca¹⁵.

2.5.1 Alterazioni contrattili

L'ischemia determina una rapida riduzione della contrattilità delle fibre miocardiche coinvolte, visibile entro pochi secondi dall'arresto del flusso. Le regioni miocardiche interessate presentano alterazioni della cinetica segmentaria descritte come ipocinesia o riduzione dell'escursione sistolica, acinesia o assenza totale di movimento e discinesia o movimento paradossale in espansione durante la sistole. Tali alterazioni compromettono la capacità di pompa del ventricolo sinistro, determinando una riduzione della gittata cardiaca e della frazione d'eiezione. L'entità del deficit contrattile globale è direttamente proporzionale all'estensione geometrica dell'area infartuata e alla durata dell'occlusione¹⁵.

2.5.2 Alterazioni emodinamiche

La perdita acuta di tessuto miocardico funzionante comporta una riduzione della portata cardiaca e un parallelo aumento delle pressioni di riempimento telediastolico del ventricolo sinistro. Quando il danno funzionale coinvolge una percentuale significativa della massa ventricolare, il cuore non è più in grado di garantire un'adeguata perfusione sistemica, configurando il quadro dell'insufficienza cardiaca acuta. Nei casi più severi può svilupparsi lo shock cardiogeno, caratterizzato da ipotensione severa, ipoperfusione d'organo generalizzata e acidosi metabolica, gravato da elevati tassi di mortalità. L'aumento retrogrado delle pressioni intracardiache si trasmette al letto capillare polmonare, favorendo la trasudazione di liquidi nello spazio alveolare con conseguente congestione ed edema polmonare acuto^{15,16}.

2.5.3 Alterazioni elettriche

L'ischemia e la conseguente alterazione delle pompe ioniche modificano profondamente il potenziale di membrana a riposo delle cellule miocardiche, alterando i normali processi di depolarizzazione e ripolarizzazione. Queste variazioni del potenziale di lesione si manifestano all'elettrocardiogramma (ECG) standard con alterazioni caratteristiche della cinetica del tratto ST e dell'onda T. In particolare, si osservano

sopraslivellamenti o sottoslivellamenti del tratto ST, inversione dell'onda T e, nelle fasi tardive di consolidamento del danno, la comparsa di onde Q patologiche, espressione elettrica della perdita di tessuto vitale che viene anche denominato silenzio elettrico della zona necrotica^{15,16}. Inoltre, l'eterogeneità elettrica tra il tessuto sano, la zona ischemica e l'area necrotica altera la conduzione degli impulsi e accorcia i periodi refrattari, creando il substrato ideale per l'insorgenza di aritmie ipercinetiche atriali e ventricolari, tra cui la fibrillazione ventricolare, causa principale di morte extra-ospedaliera, e di blocchi atrioventricolari da ischemia del sistema di conduzione specifico¹⁵.

2.5.4 Danno cellulare e rilascio di biomarcatori

La prolungata privazione di ossigeno determina alterazioni ultrastrutturali progressive a carico delle cellule miocardiche, tra cui disgregazione del sarcolemma, rilassamento delle miofibrille e alterazioni mitocondriali. Con il protrarsi dell'ischemia si sviluppa la necrosi del tessuto miocardico e la perdita dell'integrità cellulare favorisce il rilascio nel circolo ematico di componenti intracellulari¹⁵. Le troponine cardiache I e T rappresentano attualmente i biomarcatori di riferimento per la diagnosi di danno miocardico grazie all'elevata sensibilità e specificità. Inoltre, la frazione MB della creatinichinasi (CK-MB) può essere utilizzata come biomarcatore alternativo, sebbene presenti una sensibilità e una specificità inferiori rispetto alle troponine cardiache^{15,20}.

2.6 Manifestazioni cliniche

La manifestazione clinica cardine e più frequente dell'infarto miocardico acuto è il dolore toracico retrosternale. Tipicamente descritto dal paziente come una sensazione di forte oppressione, costrizione, schiacciamento, *dolore anginoso*, o peso gravativo. Esso presenta una durata prolungata, generalmente superiore a 20 minuti, e non regredisce né con il riposo né con la somministrazione di nitrati sublinguali. Il dolore si irradia frequentemente verso il collo, la mandibola, la spalla, l'arto superiore sinistro precisamente lungo il bordo ulnare, ed eccezionalmente alla regione interscapolare o all'epigastrio¹⁵. Al quadro algico si associano spesso sintomi neurovegetativi di accompagnamento, quali dispnea legata alla disfunzione contrattile acuta, sudorazione profusa fredda, nausea, vomito, astenia profonda, senso di morte imminente o sincope^{15,16}. In alcuni casi possono inoltre comparire palpitazioni o, nelle forme più gravi,

arresto cardiaco improvviso come manifestazione iniziale dell'evento ischemico²⁰. È di fondamentale importanza rilevare che in specifiche sottopopolazioni di pazienti, in particolare nei soggetti anziani, nelle donne e nei pazienti affetti da nefropatia o diabete mellito, l'infarto può manifestarsi con una sintomatologia del tutto atipica come, ad esempio, sola dispnea o dolore epigastrico isolato, o decorrere in modo completamente silente, venendo diagnosticato solo successivamente tramite esami elettrocardiografici o ecocardiografici di routine^{15,16}.

2.7 Complicanze

L'infarto miocardico può essere associato a numerose complicanze acute e tardive, la cui insorgenza dipende dall'estensione del danno ischemico, dalla sede dell'infarto e dalla rapidità con cui viene ripristinata la perfusione coronarica¹⁵. Tra le complicanze più frequenti vi sono quelle **ischemiche**, che comprendono il reinfarto, l'estensione dell'area necrotica e la persistenza di episodi anginosi dovuti a un'incompleta rivascularizzazione del miocardio¹⁵. Le complicanze aritmiche rappresentano una delle principali cause di mortalità nelle fasi iniziali dell'infarto e derivano dall'instabilità elettrica del tessuto ischemico. Possono manifestarsi sotto forma di tachicardie ventricolari, fibrillazione ventricolare, fibrillazione atriale, bradicardia sinusale e blocchi atrioventricolari di diverso grado¹⁵. La perdita di miocardio contrattile può inoltre determinare importanti complicanze **emodinamiche**, tra cui insufficienza cardiaca acuta, edema polmonare e shock cardiogeno, condizioni caratterizzate da una grave riduzione della capacità di pompa del cuore e associate a una prognosi sfavorevole¹⁵. Nei casi più gravi possono svilupparsi complicanze **meccaniche** dovute alla necrosi della parete cardiaca, come la rottura della parete ventricolare libera, la rottura del setto interventricolare o la rottura dei muscoli papillari, eventi che possono determinare rapido deterioramento clinico e richiedere un trattamento chirurgico urgente¹⁵. L'infarto miocardico può essere inoltre complicato dalla formazione di trombi murali all'interno del ventricolo sinistro, favorendo fenomeni **tromboembolici** sistemici con possibile coinvolgimento cerebrale o periferico. Infine, possono verificarsi complicanze **infiammatorie**, quali la pericardite precoce post-infartuale, il versamento pericardico e la sindrome di Dressler, una forma di pericardite autoimmune che può comparire a distanza di settimane dall'evento ischemico¹⁵.

CAPITOLO 3: Infarto miocardico indotto da farmaci e sostanze d'abuso

L'infarto miocardico indotto da farmaci e sostanze d'abuso rappresenta una condizione clinica meno frequente rispetto a quello correlato alla rottura di placca aterosclerotica, ma di particolare interesse per la sua rilevanza farmacologica, tossicologica e preventiva. Alcuni principi attivi, così come diverse sostanze psicoattive, possono infatti contribuire all'insorgenza di ischemia miocardica attraverso meccanismi differenti, tra cui vasospasmo coronarico, aumento della richiesta miocardica di ossigeno, riduzione del flusso coronarico, disfunzione endoteliale, attivazione piastrinica, formazione di trombi intracoronarici o accelerazione dei processi aterosclerotici. In alcuni casi, inoltre, tali molecole possono esercitare anche un effetto tossico diretto sui cardiomiociti, contribuendo al deficit funzionale attraverso stress ossidativo, alterazioni metaboliche e disfunzione mitocondriale²⁰. Questi meccanismi possono determinare quadri clinici differenti. Frequentemente l'evento ischemico si configura come infarto miocardico di tipo 2, dovuto a uno squilibrio tra apporto e richiesta di ossigeno a livello del miocardio. Tuttavia, alcune sostanze possono favorire anche fenomeni trombotici o destabilizzare placche aterosclerotiche preesistenti, configurando un quadro analogo ai meccanismi tipici dell'infarto di tipo 1²⁰. Tra le classi farmacologiche più frequentemente associate a un possibile aumento del rischio ischemico rientrano i farmaci antinfiammatori non steroidei, le terapie ormonali, i glucocorticoidi, le catecolamine, gli antipsicotici, alcuni farmaci antineoplastici, l'eritropoietina e i triptani. Parallelamente, sostanze d'abuso come cocaina, anfetamine, cannabis e nicotina possono indurre ischemia miocardica attraverso effetti vasocostrittori, simpaticomimetici, pro-trombotici e pro-infiammatori²⁰. Il riconoscimento di queste forme di infarto è rilevante sia in ambito clinico sia terapeutico, poiché consente di individuare i pazienti più vulnerabili, valutare con maggiore attenzione il profilo rischio-beneficio delle terapie e impostare strategie di prevenzione e monitoraggio mirate. In questo contesto, il ruolo del farmacista e della farmacovigilanza risulta centrale, soprattutto nell'identificazione precoce dei fattori di rischio cardiovascolare e nella corretta educazione del paziente all'uso sicuro delle terapie²⁰.

3.1 Farmaci associati a infarto miocardico

3.1.1 FANS

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) rappresentano una delle classi farmacologiche maggiormente impiegate nella pratica clinica per il trattamento del dolore, degli stati infiammatori e della febbre. Essi comprendono l'acido acetilsalicilico, i FANS tradizionali e gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 (COX-2), noti come coxib²⁵. Negli ultimi anni numerose evidenze cliniche ed epidemiologiche hanno richiamato l'attenzione sul possibile rischio cardiovascolare associato all'impiego di questi composti. In particolare, l'uso regolare di tali farmaci è stato correlato ad un aumento della pressione arteriosa, a un maggior rischio di insufficienza cardiaca congestizia e ad un incremento dell'incidenza di eventi trombotici cardiovascolari, compreso l'infarto miocardico²⁵. I meccanismi attraverso cui i FANS possono favorire l'insorgenza di eventi ischemici sono molteplici. Un ruolo centrale è attribuito all'inibizione della ciclossigenasi-2, che determina una riduzione della sintesi di prostaciclina (PGI₂), un composto prodotto dall'endotelio vascolare dotato di proprietà vasodilatatrici e antiaggreganti piastriniche. La diminuzione della prostaciclina altera l'equilibrio tra mediatori proaggreganti e antiaggreganti, favorendo uno stato pro-trombotico e vasocostrittore che può predisporre all'occlusione coronarica²⁰. Oltre agli effetti sulla funzione piastrinica e sull'endotelio, i FANS possono contribuire all'elevazione del rischio cardiovascolare attraverso la ritenzione idrosalina e l'incremento dei valori pressori, determinando un'esacerbazione del carico emodinamico e della richiesta miocardica di ossigeno^{20,25}. Tali effetti risultano particolarmente rilevanti nei pazienti con preesistenti fattori di rischio cardiovascolare o con una storia di cardiopatia ischemica. L'associazione tra FANS e infarto miocardico appare particolarmente evidente per gli inibitori selettivi della COX-2, per i quali diversi studi hanno documentato un aumento del rischio di eventi ischemici come effetto di classe²⁵. Tuttavia, il profilo di sicurezza cardiovascolare non è uniforme tra i diversi principi attivi: il naprossene, infatti, sembra essere associato a un rischio cardiovascolare relativamente inferiore rispetto agli altri FANS, pur non esercitando un effetto protettivo nei confronti dell'infarto miocardico^{20,25}.

È opportuno precisare, inoltre, che l'acido acetilsalicilico rappresenta un'eccezione tra i FANS: a basse dosi, infatti, grazie alla sua azione antiaggregante piastrinica irreversibile,

viene impiegato nella prevenzione degli eventi cardiovascolari, in particolare nella prevenzione secondaria dell'infarto miocardico^{20,25}.

Alla luce di tali evidenze, l'impiego dei FANS deve essere attentamente valutato nei soggetti ad elevato rischio cardiovascolare, privilegiando, quando possibile, il dosaggio minimo efficace e la durata di trattamento più breve necessaria al controllo della sintomatologia²⁵.

3.1.2 Terapie ormonali e contraccettivi

Le terapie ormonali e i contraccettivi orali rappresentano una delle classi farmacologiche maggiormente studiate in relazione al rischio cardiovascolare. Sebbene il loro impiego sia generalmente sicuro nella popolazione femminile sana, numerose evidenze hanno dimostrato un'associazione tra l'utilizzo di tali formulazioni e un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi, compreso l'infarto miocardico^{20,26,27}. I contraccettivi orali combinati contengono un'associazione di estrogeni e progestinici e possono influenzare diversi meccanismi coinvolti nell'emostasi e nella funzione vascolare. Nello specifico, è stato osservato un aumento dei fattori della coagulazione, in particolare del VII, VIII e X, a cui si accompagnano una riduzione dell'attività fibrinolitica e lo sviluppo di una condizione di resistenza alla proteina C attivata, enzima coinvolto nell'anticoagulazione. Tali alterazioni determinano uno stato protrombotico che può favorire la formazione di trombi arteriosi e aumentare il rischio di eventi ischemici cardiovascolari²⁶. Oltre agli effetti sulla coagulazione, i contraccettivi orali possono influenzare il metabolismo lipidico e glucidico, determinando un aumento dei livelli di trigliceridi e lipoproteine a bassa densità (LDL), nonché alterazioni della sensibilità insulinica. Questi cambiamenti possono contribuire all'aggravamento del profilo di rischio cardiovascolare, soprattutto nelle donne che presentano ulteriori fattori predisponenti quali fumo di sigaretta, ipertensione arteriosa, diabete mellito, obesità o familiarità per questo tipo di patologie²⁶. Una revisione sistematica della letteratura ha evidenziato che l'impiego dei contraccettivi orali combinati è associato a un incremento di circa 1,6 volte del rischio di infarto miocardico e ictus ischemico rispetto alle donne non utilizzatrici²⁶. Inoltre, tale eventualità tende ad esacerbarsi con la crescita della dose estrogenica contenuta nella formulazione, suggerendo una relazione dose-dipendente tra esposizione agli estrogeni e rischio trombotico²⁶. Risultati analoghi sono emersi da un ampio studio prospettico nazionale condotto su oltre due milioni di donne, che ha

confermato un aumento del rischio di infarto miocardico nelle utilizzatrici di contraccettivi ormonali di uso corrente rispetto alle non utilizzatrici²⁷. In particolare, le formulazioni contenenti estrogeni hanno mostrato le associazioni più marcate con gli eventi trombotici arteriosi, mentre il dispositivo intrauterino a rilascio di levonorgestrel non ha mostrato una correlazione significativa con l'incremento del rischio di infarto miocardico²⁷. Lo studio ha inoltre evidenziato che il rischio appare correlato soprattutto al tipo di formulazione utilizzata piuttosto che alla durata del trattamento²⁷. Dal punto di vista fisiopatologico, l'infarto miocardico associato alle terapie ormonali è generalmente riconducibile a fenomeni trombotici e a disfunzione endoteliale, che possono determinare la formazione di trombi intracoronarici o favorire l'instabilizzazione di placche aterosclerotiche preesistenti²⁰. Sebbene il rischio assoluto rimanga relativamente basso nella popolazione generale, la valutazione individuale del profilo cardiovascolare rappresenta un passaggio fondamentale prima dell'inizio di una terapia contraccettiva ormonale. Tale prescrizione deve essere quindi preceduta da un'attenta analisi anamnestica, al fine di individuare la formulazione più appropriata e ridurre al minimo la probabilità di eventi avversi^{26,27}.

3.1.3 Glucocorticoidi

I glucocorticoidi sono farmaci ampiamente utilizzati nella pratica clinica per le loro proprietà antinfiammatorie e immunosoppressive. Essi trovano impiego nel trattamento di numerose patologie, tra cui malattie autoimmuni, infiammatorie croniche, allergiche ed ematologiche. Nonostante la loro comprovata efficacia terapeutica, l'uso prolungato di glucocorticoidi è stato associato a un aumento del rischio di complicanze cardiovascolari, incluse cardiopatia ischemica e infarto miocardico^{20,28}. Le evidenze più recenti indicano che i pazienti sottoposti a terapia glucocorticoidea presentano un rischio significativamente maggiore di sviluppare eventi cardiovascolari maggiori rispetto alla popolazione non esposta²⁸. In particolare, una meta-analisi comprendente oltre quindici milioni di soggetti ha evidenziato un incremento del rischio di cardiopatia coronarica e altre complicanze di natura ischemica nei pazienti trattati con glucocorticoidi²⁸. L'elevazione del profilo di vulnerabilità cardiovascolare determinata da questa classe farmacologica è il risultato di molteplici effetti metabolici ed emodinamici. I glucocorticoidi possono infatti favorire l'insorgenza di ipertensione arteriosa attraverso la ritenzione di sodio e acqua e l'attivazione dei recettori mineralcorticoidi. Inoltre, essi

contribuiscono allo sviluppo di alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico, aumentando la predisposizione all'insorgenza di diabete mellito, dislipidemia e obesità centrale, condizioni strettamente correlate alla progressione dell'aterosclerosi e della malattia coronarica²⁸. Dal punto di vista fisiopatologico, tali alterazioni favoriscono la disfunzione endoteliale, l'infiammazione vascolare cronica e l'evoluzione delle lesioni aterosclerotiche. Ne consegue un incremento della suscettibilità agli eventi ischemici, soprattutto nei soggetti che presentano già fattori di rischio cardiovascolare preesistenti^{20,28}. Un aspetto particolarmente rilevante è rappresentato dalla relazione dose-dipendente osservata tra esposizione ai glucocorticoidi e rischio cardiovascolare. Diversi studi hanno infatti dimostrato che il rischio aumenta progressivamente con la crescita del dosaggio giornaliero e cumulativo somministrato, suggerendo come l'entità dell'esposizione farmacologica costituisca un determinante importante dello sviluppo delle complicanze cardiovascolari²⁸. Sebbene i glucocorticoidi rimangano farmaci indispensabili in numerosi contesti clinici, il loro impiego richiede un'attenta valutazione del profilo di rischio cardiovascolare del paziente. Nei soggetti predisposti, il monitoraggio dei valori pressori, del metabolismo glucidico e lipidico e degli altri fattori di rischio modificabili rappresenta un elemento fondamentale per ridurre la probabilità di complicanze acute durante il trattamento²⁸.

3.1.4 Catecolamine

Le catecolamine, tra cui adrenalina e noradrenalina, svolgono un ruolo fondamentale nella regolazione della funzione cardiovascolare attraverso l'attivazione del sistema nervoso simpatico. Sebbene la loro somministrazione a fini terapeutici sia indispensabile in diverse condizioni cliniche, un'eccessiva stimolazione catecolaminergica può determinare effetti avversi significativi a carico del miocardio^{20,29}. L'elevazione dei livelli di catecolamine induce infatti un incremento della frequenza cardiaca, della contrattilità miocardica e della pressione arteriosa, con conseguente esacerbazione della richiesta di ossigeno da parte del cuore. Parallelamente, l'attivazione dei recettori α -adrenergici può innescare vasocostrizione e vasospasmo coronarico, riducendo il flusso ematico coronarico e favorendo l'insorgenza di ischemia^{20,29}. Oltre agli effetti emodinamici, l'eccesso di catecolamine esercita una tossicità diretta sui cardiomiociti attraverso l'aumento dello stress ossidativo, l'alterazione dell'omeostasi del calcio intracellulare e la disfunzione mitocondriale. Tali meccanismi possono determinare

necrosi cellulare, apoptosi e aggravamento del quadro ischemico, favorendo inoltre lo sviluppo di aritmie, disfunzione ventricolare e cardiomiopatie da stress²⁹. Per tale motivo, l'utilizzo delle catecolamine richiede un attento monitoraggio nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare o cardiopatia ischemica preesistente, nei quali tali effetti possono favorire l'insorgenza di una sindrome coronarica acuta^{20,29}.

3.1.5 Antipsicotici

Gli antipsicotici rappresentano una classe farmacologica ampiamente utilizzata nel trattamento di disturbi psicotici, schizofrenia e altre patologie psichiatriche. Negli ultimi anni numerose evidenze hanno suggerito una possibile associazione tra l'impiego di questi farmaci e un aumento del rischio cardiovascolare, inclusi ischemia miocardica e infarto del miocardio^{20,30}. I meccanismi responsabili di tale correlazione clinica sono molteplici. In particolare, molti antipsicotici, soprattutto di seconda generazione, possono favorire l'insorgenza di obesità, insulino-resistenza, diabete mellito e dislipidemia, determinando un progressivo peggioramento del profilo cardiovascolare del paziente. Tali alterazioni metaboliche contribuiscono all'accelerazione del processo aterosclerotico, aumentando il rischio di malattia coronarica^{20,30}. Oltre agli effetti metabolici, queste molecole possono esercitare una tossicità diretta sul sistema cardiovascolare. Sono stati infatti associati a prolungamento dell'intervallo QT, aritmie ventricolari, miocardite, cardiomiopatia e morte cardiaca improvvisa. Alcuni studi hanno inoltre evidenziato un aumento dell'incidenza di eventi ischemici e infarto miocardico nei soggetti in trattamento con tali principi attivi³⁰. L'evento ischemico acuto correlato a tali terapie sembra quindi derivare dalla convergenza tra la compromissione metabolica cronica e gli effetti tossici diretti sul miocardio^{20,30}. Di conseguenza, nei pazienti sottoposti a trattamenti prolungati, risulta fondamentale un attento monitoraggio dei fattori di rischio cardiovascolare e dei principali parametri metabolici³⁰.

3.1.6 Chemioterapici

I progressi della terapia oncologica hanno determinato un significativo miglioramento della sopravvivenza dei pazienti affetti da neoplasie. Parallelamente, è emersa una crescente attenzione nei confronti delle complicanze cardiovascolari associate ai trattamenti antitumorali, che rappresentano una delle principali cause di morbidità nei sopravvissuti al cancro^{20,31}. Molteplici agenti antineoplastici possono indurre effetti

avversi a carico dell'apparato cardiovascolare, tra cui ischemia miocardica, infarto del miocardio, insufficienza cardiaca, aritmie e cardiomiopatie³¹. I meccanismi responsabili di tali complicanze sono molteplici e variano in funzione della classe farmacologica utilizzata. Tra le molecole maggiormente coinvolte figurano le fluoropirimidine, come il 5-fluorouracile e la capecitabina, che possono indurre vasospasmo coronarico e riduzione del flusso ematico miocardico, favorendo l'insorgenza di ischemia e infarto miocardico³¹. Anche altri agenti antineoplastici, tra cui antracicline, composti del platino, inibitori delle tirosin-chinasi e alcune forme di immunoterapia, possono contribuire al danno cardiovascolare mediante processi quali disfunzione endoteliale, stress ossidativo, infiammazione vascolare e accelerazione dei processi aterosclerotici³¹. Dal punto di vista fisiopatologico, l'infarto miocardico associato alle terapie antitumorali può derivare sia da fenomeni di vasocostrizione coronarica sia da danno endoteliale e trombosi, oltre che dall'esacerbazione della malattia aterosclerotica preesistente^{20,31}. La presenza di fattori di rischio cardiovascolare concomitanti può ulteriormente aumentare la suscettibilità del paziente allo sviluppo di eventi ischemici. Alla luce di tali evidenze, la valutazione cardiologica prima e il monitoraggio durante il trattamento rivestono un ruolo fondamentale nella prevenzione delle complicanze e nell'ottimizzazione della gestione clinica del paziente oncologico³¹.

3.1.7 Eritropoietina

L'eritropoietina e gli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA) sono impiegati nel trattamento di diverse forme di anemia, in particolare nei pazienti con insufficienza renale cronica, neoplasie o sindromi mielodisplastiche. Il loro utilizzo è stato associato a possibili complicanze cardiovascolari, soprattutto in relazione all'aumento della massa eritrocitaria e della viscosità ematica²⁰. Dal punto di vista fisiopatologico, l'aumento dell'ematocrito può favorire fenomeni trombotici e determinare un inasprimento del carico emodinamico e dei valori pressori, contribuendo ad aggravare il profilo di rischio clinico nei soggetti predisposti²⁰. Tuttavia, le evidenze disponibili non hanno dimostrato in modo univoco un'associazione diretta tra terapia con ESA e infarto miocardico. In uno studio condotto su pazienti affetti da sindromi mielodisplastiche, il trattamento con agenti stimolanti l'eritropoiesi non è risultato associato ad un aumento significativo del rischio di infarto miocardico o ictus ischemico³². Pertanto, il ruolo dell'eritropoietina

nell'insorgenza dell'infarto rimane ancora oggetto di ricerca e richiede ulteriori approfondimenti³².

3.1.8 Triptani

I triptani sono farmaci utilizzati nel trattamento dell'emicrania acuta e, sebbene siano generalmente ben tollerati, richiedono particolare cautela nei pazienti con patologie cardiovascolari. Queste molecole risultano infatti controindicate nei soggetti con cardiopatia ischemica, pregresso infarto miocardico o altre condizioni cardiovascolari significative^{20,33}. Dal punto di vista fisiopatologico, il loro potenziale effetto cardiovascolare è attribuito principalmente alla vasocostrizione coronarica, che può ridurre il flusso ematico al miocardio e favorire l'insorgenza di ischemia cardiaca²⁰. Un recente studio condotto su oltre 429.000 soggetti ha evidenziato un'associazione tra l'inizio della terapia con triptani ed un aumento del rischio di eventi ischemici, inclusi infarto miocardico e ictus, soprattutto nei pazienti con un profilo cardiovascolare compromesso preesistente³³. Tuttavia, la probabilità assoluta è risultata molto bassa nella popolazione generale, confermando che tali farmaci possono essere considerati generalmente sicuri nei pazienti accuratamente selezionati³³.

3.2 Sostanze d'abuso e infarto

3.2.1 Cocaina

La cocaina rappresenta una delle sostanze d'abuso maggiormente associate a complicanze cardiovascolari acute, tra cui ischemia miocardica, infarto del miocardio, aritmie e morte cardiaca improvvisa^{20,34}. L'infarto correlato all'assunzione di cocaina può verificarsi anche in soggetti giovani e in assenza di una significativa coronaropatia preesistente, rendendo questa sostanza una causa particolarmente rilevante di eventi ischemici nella popolazione adulta giovane³⁴. I meccanismi responsabili del danno miocardico sono molteplici e spesso agiscono contemporaneamente. La cocaina determina un marcato incremento dell'attività simpatica attraverso l'inibizione della ricaptazione delle catecolamine, con conseguente aumento della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa e della contrattilità miocardica. Tali effetti comportano una considerevole amplificazione della richiesta di ossigeno da parte del cuore^{20,34}. Parallelamente, la molecola induce una marcata vasocostrizione delle arterie coronarie,

riducendo il flusso ematico al miocardio e favorendo l'insorgenza di ischemia. A ciò si aggiunge una maggiore attivazione e aggregazione piastrinica, che contribuisce alla formazione di trombi intracoronarici e aumenta ulteriormente il rischio di occlusione vascolare^{20,34}. Alcuni studi suggeriscono inoltre che l'uso cronico di cocaina possa accelerare la progressione dell'aterosclerosi e favorire la comparsa di alterazioni vascolari permanenti, incrementando il rischio cardiovascolare anche nel lungo periodo³⁴. Nel complesso, l'infarto miocardico associato alla cocaina deriva dall'interazione tra vasospasmo coronarico, aumento del consumo miocardico di ossigeno, attivazione piastrinica e fenomeni trombotici. La concomitanza di tali fattori rende questo principio attivo una delle cause più documentate di infarto miocardico correlato all'abuso di droghe^{20,34}.

3.2.2 Anfetamine

Le anfetamine e i loro derivati, tra cui la metanfetamina, sono sostanze psicostimolanti ampiamente associate a effetti avversi cardiovascolari. Il loro consumo è stato correlato a numerose complicanze cardiache, tra cui ischemia miocardica, infarto del miocardio, aritmie, cardiomiopatie e insufficienza cardiaca^{20,35}. Gli effetti cardiovascolari delle anfetamine derivano principalmente dall'aumento della concentrazione di catecolamine a livello sinaptico, con conseguente marcata attivazione del sistema nervoso simpatico. Tale condizione determina tachicardia, incremento della pressione arteriosa e aumento della contrattilità miocardica, producendo così un netto rialzo del fabbisogno di ossigeno da parte del cuore^{20,35}. Parallelamente, le anfetamine possono indurre vasocostrizione e vasospasmo coronarico, riducendo l'apporto ematico al miocardio e favorendo l'insorgenza di ischemia. L'esposizione cronica è stata inoltre associata a danno endoteliale e progressione accelerata della malattia aterosclerotica, fattori che contribuiscono ulteriormente all'aumento del rischio cardiovascolare³⁵. Oltre agli eventi ischemici acuti, l'uso prolungato di anfetamine può determinare alterazioni strutturali e funzionali del cuore, comprese ipertrofia miocardica e disfunzione ventricolare. Nel complesso, l'infarto miocardico associato a queste sostanze deriva dall'azione combinata di iperattivazione simpatica, aumento del consumo di ossigeno, vasospasmo coronarico e danno vascolare cronico^{20,35}.

3.2.3 Cannabis

Negli ultimi anni l'uso della cannabis è aumentato significativamente a livello globale, parallelamente alla crescente diffusione di prodotti contenenti tetraidrocannabinolo (THC) per scopi ricreativi e terapeutici. Sebbene la cannabis sia spesso percepita come una sostanza relativamente sicura, numerose evidenze suggeriscono una possibile associazione tra il suo utilizzo e l'insorgenza di eventi cardiovascolari avversi, inclusi ischemia miocardica e infarto del miocardio^{20,36}. I meccanismi attraverso cui la cannabis può influenzare il sistema cardiovascolare non sono completamente chiariti. Tuttavia, il THC è in grado di determinare modificazioni emodinamiche caratterizzate da aumento della frequenza cardiaca e variazioni della pressione arteriosa, con conseguente incremento della richiesta miocardica di ossigeno^{20,36}. Alcuni studi hanno inoltre evidenziato una possibile associazione tra l'uso di cannabis e disfunzione endoteliale, fenomeno che rappresenta una fase precoce nello sviluppo della malattia aterosclerotica e può contribuire all'aumento del rischio cardiovascolare³⁶. È stato inoltre ipotizzato un ruolo di alterazioni della funzione vascolare e di fenomeni vasospastici nella genesi degli eventi ischemici correlati a tale assunzione²⁰. Un ampio studio condotto su oltre 430.000 soggetti ha evidenziato che l'utilizzo di cannabis è associato a un incremento della probabilità di infarto miocardico, con un'incidenza superiore nei consumatori abituali rispetto a quelli occasionali, suggerendo una possibile relazione dose-risposta³⁶. Sebbene il rapporto causale tra cannabis e infarto miocardico richieda ulteriori approfondimenti, le evidenze attualmente disponibili indicano la necessità di considerare questo composto come un potenziale fattore di rischio cardiovascolare, soprattutto nei soggetti predisposti o già affetti da patologie cardiache^{20,36}.

3.2.4 Nicotina

La nicotina rappresenta il principale composto farmacologicamente attivo contenuto nei prodotti del tabacco ed è considerata uno dei più importanti fattori di rischio modificabili per le malattie cardiovascolari. Sebbene per molti anni gli effetti dannosi del fumo siano stati attribuiti prevalentemente ai prodotti della combustione del tabacco, evidenze più recenti hanno dimostrato che anche la nicotina esercita effetti diretti sul sistema cardiovascolare, contribuendo allo sviluppo di ischemia miocardica e infarto del miocardio^{20,37}. L'esposizione alla nicotina determina una marcata attivazione del sistema

nervoso simpatico con conseguente aumento della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa e della contrattilità miocardica. Tali effetti comportano un incremento del consumo di ossigeno da parte del cuore e possono favorire lo squilibrio tra richiesta e apporto metabolico a livello miocardico^{20,37}. Oltre agli effetti emodinamici acuti, la nicotina contribuisce alla disfunzione endoteliale e promuove numerosi processi coinvolti nell'aterogenesi. In particolare, è stata associata ad aumento dello stress ossidativo, infiammazione vascolare, alterata permeabilità della parete vasale e attivazione piastrinica, fenomeni che favoriscono la progressione dell'aterosclerosi e aumentano il rischio di eventi trombotici cardiovascolari^{37,38}. Nel lungo termine, tali alterazioni determinano una maggiore suscettibilità allo sviluppo di malattia coronarica e infarto miocardico. Il danno cardiovascolare associato alla nicotina risulta infatti dalla combinazione di vasocostrizione, disfunzione endoteliale, progressione dell'aterosclerosi e aumento della tendenza trombotica^{20,37,38}. Negli ultimi anni particolare attenzione è stata inoltre rivolta alle sigarette elettroniche e ad altri sistemi elettronici di somministrazione della nicotina. Sebbene tali dispositivi siano stati inizialmente considerati alternative potenzialmente meno dannose rispetto alle sigarette tradizionali, numerosi studi hanno evidenziato che il loro utilizzo può comunque determinare le medesime alterazioni biochimiche e cellulari descritte in precedenza, innescando quei meccanismi patogenetici strettamente correlati allo sviluppo delle malattie cardiovascolari³⁹. Alla luce delle evidenze disponibili, la nicotina deve essere considerata non soltanto una sostanza responsabile della dipendenza da tabacco, ma anche un importante fattore di rischio cardiovascolare in grado di contribuire direttamente all'insorgenza di eventi ischemici acuti^{37,38,39}.

3.3 Prevenzione e gestione del rischio farmacologico

La prevenzione dell'infarto miocardico associato a farmaci e sostanze d'abuso richiede un approccio multidisciplinare finalizzato all'identificazione precoce dei pazienti più vulnerabili e alla riduzione dei fattori predisponenti. La valutazione del profilo cardiovascolare del paziente rappresenta un passaggio fondamentale prima dell'inizio di trattamenti potenzialmente associati a eventi ischemici, soprattutto in presenza di fattori di rischio quali ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemia, obesità, fumo di sigaretta e pregressa cardiopatia ischemica²⁰. La scelta della terapia deve sempre basarsi su un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio. Nei pazienti ad elevato rischio

cardiovascolare può essere opportuno ricorrere a trattamenti alternativi o utilizzare il dosaggio minimo efficace per il minor tempo possibile, limitando l'esposizione a farmaci associati a un potenziale incremento degli eventi ischemici²⁰. Durante il trattamento, il monitoraggio clinico e laboratoristico consente di individuare precocemente eventuali alterazioni cardiovascolari e metaboliche. In particolare, il controllo della pressione arteriosa, del profilo lipidico, della glicemia e delle altre variabili cliniche modificabili assume un ruolo centrale nei pazienti sottoposti a terapie prolungate o potenzialmente cardiotossiche²⁰. Un aspetto altrettanto importante riguarda la prevenzione degli eventi correlati alle sostanze d'abuso. La sospensione del consumo di cocaina, anfetamine, cannabis e prodotti contenenti nicotina rappresenta infatti una delle misure più efficaci per ridurre il rischio di ischemia miocardica e di altre complicanze cardiovascolari. In questo contesto, l'educazione sanitaria e la promozione di corretti stili di vita costituiscono strumenti essenziali di prevenzione²⁰. Infine, la farmacovigilanza riveste un ruolo fondamentale nell'identificazione delle reazioni avverse cardiache associate alle terapie. La raccolta e l'analisi delle segnalazioni consentono infatti di migliorare la conoscenza del profilo di sicurezza delle diverse classi di molecole e di sviluppare strategie sempre più efficaci per la prevenzione degli eventi cardiovascolari iatrogeni²⁰.

CAPITOLO 4: Diagnosi clinica e strumentale dell'infarto miocardico

4.1 Diagnosi elettrocardiografica (ECG)

4.1.1 Principi base dell'ECG

L'elettrocardiogramma (ECG) rappresenta uno degli strumenti diagnostici più utilizzati nella pratica clinica per la valutazione dell'attività elettrica cardiaca in tempo reale. Caratterizzato da non invasività, rapidità di esecuzione ed elevata accessibilità, questo metodo consente di registrare e rappresentare graficamente le variazioni di potenziale elettrico generate dal cuore durante il ciclo cardiaco. Grazie alla sua elevata disponibilità e alla capacità di fornire informazioni immediate, l'ECG riveste un ruolo insostituibile nella stratificazione clinica delle patologie cardiovascolari, risultando fondamentale nella diagnostica dell'infarto miocardico acuto, delle aritmie, dei disturbi della conduzione e di numerose altre condizioni cardiache^{15,41,42,43}. Le basi teoriche dell'elettrocardiografia furono sviluppate agli inizi del XX secolo dal fisiologo olandese Willem Einthoven, che introdusse il primo elettrocardiografo pratico e definì il sistema delle derivazioni standard degli arti, ancora oggi utilizzato come fondamento dell'interpretazione elettrocardiografica⁴⁰. L'attività elettrica del cuore origina fisiologicamente nel nodo senoatriale, situato nell'atrio destro, da cui l'impulso si propaga attraverso i fasci internodali al miocardio atriale, raggiungendo il nodo atrioventricolare, dove subisce un rallentamento fisiologico deputato a ottimizzare il riempimento ventricolare. Successivamente, lo stimolo transita rapidamente lungo il fascio di His, le branche destra e sinistra e la rete di fibre di Purkinje, determinando la depolarizzazione e la successiva contrazione coordinata del miocardio⁴². L'interpretazione dell'elettrocardiogramma si basa sul principio secondo cui ogni cellula miocardica genera variazioni di potenziale elettrico durante i processi di depolarizzazione e ripolarizzazione. La propagazione coordinata di tali fenomeni attraverso il tessuto cardiaco produce correnti elettriche che si diffondono ai tessuti circostanti e possono essere rilevate sulla superficie corporea mediante appositi elettrodi. L'insieme dei vettori elettrici generati dal miocardio viene registrato dall'elettrocardiografo e tradotto in un tracciato grafico costituito da onde, segmenti e intervalli^{42,43}. L'ECG standard a 12 derivazioni registra tale

attività elettrica mediante elettrodi applicati agli arti e alla parete toracica. Le derivazioni periferiche, distinte in derivazioni bipolari degli arti (I, II e III) e unipolari aumentate (aVR, aVL e aVF), esplorano i vettori elettrici sul piano frontale, mentre le sei derivazioni precordiali (V1-V6) documentano la progressione del vettore sul piano orizzontale. L'insieme delle dodici derivazioni permette una mappatura topografica completa del miocardio, fornendo informazioni essenziali sull'origine e sulla propagazione degli impulsi elettrici^{42,43}. Il tracciato elettrocardiografico normale è costituito da una successione di onde, segmenti e intervalli che rappresentano le diverse fasi dell'attività elettrica cardiaca. L'**onda P** corrisponde alla depolarizzazione degli atri e riflette la propagazione dell'impulso dal nodo senoatriale al miocardio atriale. L'**intervallo PR** rappresenta il tempo necessario affinché l'impulso elettrico venga trasmesso dagli atri ai ventricoli attraverso il nodo atrioventricolare e il sistema di conduzione. Il **complesso QRS** esprime la depolarizzazione ventricolare e coincide con l'attivazione elettrica che precede la contrazione dei ventricoli. Il **segmento ST** corrisponde alla fase in cui il miocardio ventricolare risulta completamente depolarizzato e, in condizioni fisiologiche, si presenta isoelettrico. L'**onda T** rappresenta la ripolarizzazione ventricolare, ovvero il processo attraverso il quale le cellule miocardiche ritornano allo stato elettrico di riposo. Infine, l'**intervallo QT** comprende l'intero processo di depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare e rappresenta la durata complessiva dell'attività elettrica dei ventricoli^{42,43}.

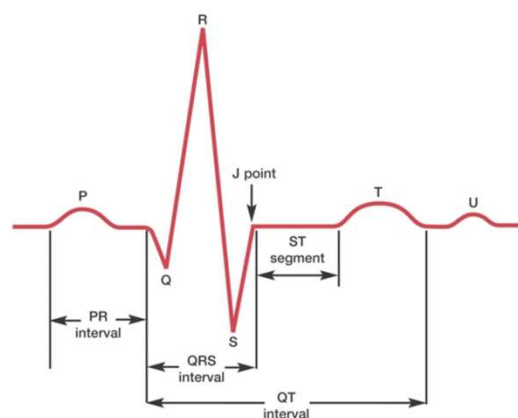


Figura 8. Principali componenti del tracciato elettrocardiografico.⁴⁷

Per la sua capacità di identificare rapidamente modificazioni elettriche associate a condizioni acute e potenzialmente fatali, l'elettrocardiogramma rappresenta tuttora uno strumento indispensabile nella valutazione iniziale del paziente con sospetto infarto

miocardico e costituisce il primo passo dell'iter diagnostico nelle sindromi coronariche acute^{15,16,41}.

4.1.2 Alterazioni elettrocardiografiche nell'infarto miocardico

Alterazioni delle onde, dei segmenti e degli intervalli descritti in precedenza possono indicare la presenza di ischemia, processi di necrosi miocardica, disturbi del ritmo o anomalie della conduzione cardiaca^{15,42,43}. Dal punto di vista elettrocardiografico, il tracciato fisiologico è rappresentato dal **ritmo sinusale**, caratterizzato dalla presenza di un'onda P regolare che precede ogni complesso QRS e da una frequenza cardiaca generalmente compresa tra 60 e 100 battiti al minuto. In alcune condizioni il ritmo può originare dal nodo atrioventricolare, determinando il cosiddetto **ritmo nodale**, nel quale le onde P risultano assenti, invertite o localizzate dopo il complesso QRS. Tra le alterazioni del ritmo più frequentemente riscontrate figurano le **extrasistoli**, caratterizzate da battiti prematuri, la **fibrillazione atriale**, che si presenta con assenza delle onde P e marcata irregolarità del ritmo ventricolare, e il **flutter atriale**, contraddistinto dalle tipiche onde atriali a "dente di sega". Altre anomalie comprendono le **tachicardie** e le **bradicardie**, associate rispettivamente a un aumento o a una riduzione della frequenza cardiaca, nonché i **blocchi di conduzione** atrioventricolari o intraventricolari. Tra le condizioni più gravi si annoverano la **tachicardia ventricolare** e la **fibrillazione ventricolare**, caratterizzate da un'attività elettrica ventricolare rapida e disorganizzata che compromette la funzione di pompa del cuore. La forma estrema di assenza di attività elettrica cardiaca è rappresentata dall'**asistolia**, che si manifesta come una linea pressoché piatta sul tracciato elettrocardiografico e segnala l'arresto cardiaco^{41,42,43}.

Oltre alle anomalie del ritmo e della conduzione, l'elettrocardiogramma consente di identificare precocemente le alterazioni elettriche associate all'ischemia e alla necrosi del tessuto miocardico, rivestendo un ruolo centrale nella diagnosi dell'infarto miocardico acuto^{15,16,21}. Tra le prime manifestazioni elettrocardiografiche dell'ischemia miocardica acuta figurano le **onde T iperacute**, caratterizzate da un aumento dell'ampiezza, della base e della simmetria della deflessione nelle derivazioni corrispondenti alla parete miocardica coinvolta. Queste alterazioni compaiono nelle fasi iniziali dell'occlusione coronarica e precedono frequentemente le modificazioni del tratto ST, pur essendo spesso transitorie e pertanto difficili da documentare nella pratica clinica^{15,16}. Con il progredire del processo ischemico può comparire il **sopraslivellamento del tratto ST**, una delle

alterazioni più caratteristiche dell'infarto miocardico acuto. Tale reperto riflette generalmente una lesione ischemica estesa a tutto lo spessore della parete miocardica ed è considerato il criterio elettrocardiografico distintivo dell'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI). La presenza di sopraslivellamento ST in derivazioni contigue consente inoltre di orientare la localizzazione anatomica dell'infarto e di identificare il territorio coronarico presumibilmente coinvolto^{15,16,21}. Nei pazienti con infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI), invece, il tracciato elettrocardiografico può mostrare alterazioni meno specifiche, tra cui il **sottoslivellamento del tratto ST** e l'**inversione dell'onda T**, espressioni di ischemia prevalentemente subendocardica e di alterazioni della ripolarizzazione ventricolare. Sebbene tali reperti non siano esclusivi dell'NSTEMI, la loro presenza nel contesto clinico appropriato costituisce un importante elemento di sospetto diagnostico e richiede l'integrazione con la valutazione clinica e laboratoristica^{15,16,21}. Un'ulteriore alterazione caratteristica dell'infarto miocardico è rappresentata dalla comparsa delle **onde Q patologiche**, che riflettono la perdita dell'attività elettrica nelle aree di miocardio necrotico. Esse tendono a svilupparsi nelle ore o nei giorni successivi all'evento ischemico e sono generalmente considerate un segno di necrosi miocardica già instaurata. In molti casi possono persistere nel tempo, costituendo un indicatore elettrocardiografico di pregresso infarto miocardico^{15,21}. È importante sottolineare che le alterazioni elettrocardiografiche possono essere assenti o poco evidenti nelle fasi iniziali dell'infarto. Per questo motivo, nei pazienti con sospetta sindrome coronarica acuta, l'esecuzione di **ECG seriali** assume un ruolo fondamentale, consentendo di evidenziare modificazioni dinamiche del tratto ST, dell'onda T o del complesso QRS che potrebbero non essere presenti al primo esame^{15,16}. Inoltre, poiché alcune condizioni non ischemiche possono determinare alterazioni elettrocardiografiche simili a quelle osservate nell'infarto miocardico, l'interpretazione del tracciato deve sempre essere integrata con il quadro clinico del paziente e con i risultati degli altri accertamenti diagnostici^{16,21}.

4.1.3 Evoluzione temporale delle modifiche ECG

Le alterazioni elettrocardiografiche osservate durante l'infarto miocardico acuto presentano una progressiva evoluzione temporale correlata all'estensione del danno ischemico, alla durata dell'occlusione coronarica e all'eventuale ripristino del flusso ematico mediante riperfusione spontanea o terapeutica. La conoscenza della sequenza

temporale delle modificazioni ECG riveste pertanto un ruolo fondamentale sia nella diagnosi sia nella valutazione dello stadio evolutivo dell'infarto miocardico^{15,16,21}. Nella fase iperacuta, entro pochissimi minuti dall'esordio dell'insulto ischemico, si manifesta la comparsa delle **onde T iperacute**. Tali alterazioni, sebbene fugaci e raramente intercettate nel tracciato a causa della loro natura transitoria, precedono generalmente la comparsa delle modificazioni del tratto ST. Tuttavia, la loro breve durata rende spesso difficile documentarle durante la registrazione dell'elettrocardiogramma^{15,16}. Con il persistere dell'ischemia si sviluppano le alterazioni del **tratto ST**, che costituiscono il reperto più caratteristico delle fasi acute dell'infarto. Nei casi associati a occlusione coronarica completa, il sopraslivellamento del tratto ST tende a comparire rapidamente nelle derivazioni corrispondenti al territorio ischemico, mentre nelle forme prive di sopraslivellamento persistente possono essere osservati sottoslivellamento del tratto ST e alterazioni dell'onda T^{15,16,21}. Nelle ore successive all'esordio dell'infarto, il tratto ST tende progressivamente a ridursi e compaiono più frequentemente fenomeni di **inversione dell'onda T**, espressione delle alterazioni della ripolarizzazione ventricolare conseguenti al danno miocardico. La regressione del sopraslivellamento ST rappresenta inoltre un importante indicatore di riperfusione efficace, spontanea o ottenuta mediante trattamento rivascolarizzante^{15,16}. In concomitanza con la stabilizzazione del processo necrotico generalmente a partire dalle 6-12 ore dall'esordio, si consolidano le **onde Q patologiche**, espressione di un danno tissutale irreversibile. Esse riflettono la genesi di una vera e propria cicatrice elettrica nelle aree infartuate. Sebbene non siano presenti in tutti i pazienti, le onde Q patologiche possono persistere per mesi o anni dopo l'evento acuto, rappresentando un indicatore di pregresso infarto miocardico^{15,21}. Nel periodo successivo all'evento acuto, il tracciato elettrocardiografico può andare incontro ad un graduale assestamento. In alcuni pazienti il tratto ST ritorna alla linea isoelettrica e l'inversione dell'onda T tende progressivamente a ridursi, mentre in altri persistono alterazioni residue, in particolare le onde Q patologiche. L'entità e la durata di tali modificazioni dipendono da numerosi fattori, tra cui la dimensione dell'area infartuata, la tempestività della riperfusione e la presenza di eventuali complicanze^{15,16}. Per questi motivi, l'esecuzione di **elettrocardiogrammi seriali** rappresenta un elemento fondamentale nella gestione del paziente con sospetto infarto miocardico. Il confronto tra tracciati successivi consente infatti di evidenziare l'evoluzione delle alterazioni

ischemiche, monitorare l'efficacia delle strategie terapeutiche e identificare precocemente eventuali segni di re-ischemia o re-occlusione coronarica^{15,16}.

4.2 Diagnosi per immagini

4.2.1 Ecocardiogramma

L'ecocardiografia rappresenta una delle principali metodiche di imaging utilizzate nella valutazione del paziente con sospetto infarto miocardico acuto. Grazie alla sua ampia disponibilità, alla rapidità di esecuzione e all'assenza di esposizione a radiazioni ionizzanti, costituisce uno strumento diagnostico di grande utilità sia nella fase acuta sia nel successivo follow-up del paziente. Questa metodica consente infatti di ottenere informazioni in tempo reale sull'architettura geometrica cardiaca, sulla contrattilità globale e segmentaria e sull'impatto emodinamico dell'evento ischemico^{16,44,46}. Nel contesto dell'infarto miocardico, l'ecocardiogramma permette di identificare precocemente le anomalie della cinetica parietale segmentaria o *Wall Motion Score Index* (WMSI), che costituiscono una delle principali manifestazioni funzionali dell'ischemia miocardica. Il tessuto miocardico colpito da insulto ischemico o necrotico mostra alterazioni reversibili o irreversibili espresse sotto forma di ipocinesia, acinesia o discinesia, detta anche movimento paradossoso sistolico, consentendo di mappare la corrispondenza anatomo-coronarica del territorio miocardico coinvolto e di stimare l'estensione del danno^{16,44}. L'ecocardiografia riveste inoltre un ruolo fondamentale nella valutazione della funzione ventricolare sinistra, considerata uno dei principali determinanti prognostici dopo un infarto miocardico. La misurazione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF), idealmente calcolata tramite metodo di Simpson biplano, consente infatti di quantificare il grado di compromissione funzionale e di identificare i pazienti a maggior rischio di insufficienza cardiaca, aritmie e mortalità cardiovascolare^{16,44,46}. Oltre alla valutazione della funzione contrattile, l'ecocardiogramma è particolarmente utile per l'identificazione delle principali complicanze meccaniche dell'infarto miocardico, tra cui la rottura del setto interventricolare, l'insufficienza mitralica acuta da disfunzione o rottura dei muscoli papillari, la rottura della parete libera di ventricolo con conseguente tamponamento cardiaco, nonché lo sviluppo precoce di pseudoaneurismi, aneurismi o trombi endoventricolari formatisi nelle aree di acinesia apicale. Il riconoscimento immediato di

tali alterazioni modifica radicalmente l'indicazione terapeutica, orientando verso l'approccio cardiocirurgico d'urgenza^{16,46}. Un ulteriore vantaggio dell'ecocardiografia consiste nella possibilità di essere eseguita direttamente al letto del paziente, caratteristica particolarmente importante nelle situazioni di emergenza. Per questo motivo essa rappresenta spesso la prima metodica di imaging impiegata dopo l'elettrocardiogramma, soprattutto nei casi in cui la diagnosi non sia immediatamente evidente o quando si renda necessaria una rapida valutazione della stabilità emodinamica¹⁶. Nonostante i numerosi vantaggi, l'ecocardiografia presenta alcune limitazioni. La qualità delle immagini può risultare ridotta in presenza di condizioni quali obesità, broncopneumopatia cronica ostruttiva o altre situazioni che determinano una scarsa finestra acustica. Inoltre, pur fornendo importanti informazioni funzionali e strutturali, essa non consente una visualizzazione diretta delle arterie coronarie e non permette pertanto di identificare con precisione la sede dell'ostruzione coronarica responsabile dell'evento ischemico⁴⁴. Inoltre, l'ecocardiografia riveste un ruolo importante nel monitoraggio dell'evoluzione clinica del paziente post-infarto, consentendo di identificare precocemente fenomeni di rimodellamento ventricolare e altre complicanze associate a una prognosi sfavorevole⁴⁶. In sintesi, per l'elevato valore predittivo e la capacità di guidare la decisione clinica in tempo reale, l'ecocardiografia rappresenta una metodica fondamentale nell'integrazione dei dati clinici, elettrocardiografici e laboratoristici del paziente con infarto miocardico acuto^{16,44}.

4.2.2 Coronarografia

La coronarografia o angiografia coronarica rappresenta il metodo di riferimento per la visualizzazione diretta dell'anatomia coronarica ed è considerata il gold standard per l'identificazione delle stenosi e delle occlusioni responsabili dell'infarto miocardico acuto. Si tratta di una procedura invasiva che prevede l'introduzione di un catetere attraverso il sistema arterioso, generalmente mediante accesso radiale o femorale, e la successiva iniezione di mezzo di contrasto all'interno delle arterie stesse, consentendone la visualizzazione mediante fluoroscopia^{16,44}. Nel contesto dell'infarto miocardico, tale metodica riveste un ruolo centrale poiché permette non soltanto di confermare la presenza dell'ostruzione, ma anche di identificarne con precisione la sede, l'estensione e la gravità. Sotto il profilo emodinamico, la procedura permette di gradare il flusso coronarico anterogrado secondo la scala *Thrombolysis in Myocardial Infarction* o

TIMI. Tali informazioni risultano fondamentali per la pianificazione della strategia terapeutica più appropriata e per l'esecuzione delle successive procedure di rivascolarizzazione coronarica¹⁶. Uno dei principali vantaggi di questo esame consiste nella possibilità di associare immediatamente alla fase diagnostica un trattamento interventistico. Infatti, una volta individuata la lesione responsabile dell'infarto, è possibile procedere contestualmente all'angioplastica coronarica percutanea (PCI) con impianto di stent a rilascio di farmaco (DES - *Drug-Eluting Stent*), consentendo il rapido ripristino del flusso ematico epicardico (TIMI 3) e la limitazione del danno da ischemia-riperfusion¹⁶. Nonostante l'elevata accuratezza diagnostica, la coronarografia è una procedura invasiva e pertanto non priva di rischi. Le principali complicanze comprendono sanguinamenti o complicanze vascolari nel sito di accesso, quali pseudoaneurismi o fistole artero-venose, reazioni di ipersensibilità ai mezzi di contrasto iodati, danno renale acuto indotto dal mezzo di contrasto o *Contrast-Induced Acute Kidney Injury* (CI-AKI), aritmie ventricolari maligne e, più raramente, eventi avversi maggiori cardiovascolari e cerebrovascolari (MACCE). Per tale motivo il suo impiego deve essere valutato nell'ambito del quadro clinico complessivo del paziente^{16,44}. Grazie alla capacità di fornire una valutazione diretta del circolo coronarico e alla possibilità di eseguire simultaneamente procedure terapeutiche, questa tecnica continua a rappresentare uno degli strumenti più importanti nella gestione dell'infarto miocardico e delle sindromi coronariche acute^{16,44}.

4.2.3 TAC

La tomografia computerizzata coronarica denominata specificamente angio-TC coronarica è una metodica diagnostica non invasiva che consente la visualizzazione ad alta risoluzione delle arterie coronarie mediante l'impiego di radiazioni ionizzanti e mezzo di contrasto iodato. Negli ultimi anni, il continuo miglioramento tecnologico ha ampliato significativamente il ruolo di questo esame nella valutazione della cardiopatia ischemica e delle sindromi coronariche acute^{16,44}. L'angio-TC coronarica permette di identificare la presenza di stenosi, valutare l'estensione della malattia aterosclerotica e caratterizzare le placche ateromasiche. Grazie all'elevata sensibilità diagnostica, essa risulta particolarmente utile nei pazienti con probabilità clinica bassa o intermedia di malattia coronarica, contribuendo all'esclusione rapida di lesioni coronariche significative¹⁶. Tra i principali vantaggi della metodica figurano la natura non invasiva, l'elevata qualità

anatomica delle immagini e la possibilità di ottenere informazioni dettagliate sull'intero albero coronarico. Inoltre, le moderne tecniche di elaborazione consentono di integrare dati anatomici e funzionali, migliorando ulteriormente la valutazione del rischio cardiovascolare⁴⁴. La TAC presenta tuttavia alcune limitazioni. L'esame richiede l'esposizione a radiazioni ionizzanti e l'utilizzo di mezzo di contrasto iodato, che può risultare problematico nei pazienti con insufficienza renale o allergia nota a tali sostanze. Inoltre, la presenza di marcate calcificazioni coronariche, aritmie o movimenti del paziente può ridurre la qualità diagnostica delle immagini⁴⁴. Sebbene non sostituisca la coronarografia invasiva nei pazienti con infarto miocardico acuto ad alto rischio, l'angiogramma coronarico rappresenta oggi un'importante metodica complementare nell'iter diagnostico delle sindromi coronariche acute e della cardiopatia ischemica^{16,44}.

4.2.4 Risonanza magnetica

La risonanza magnetica cardiaca, *Cardiac Magnetic Resonance* (CMR), costituisce una delle metodiche di imaging più avanzate per la valutazione delle patologie cardiovascolari. Grazie all'eccellente risoluzione spaziale e all'elevata capacità di caratterizzazione tissutale, essa consente un'analisi estremamente accurata della struttura, della funzione e della vitalità del miocardio^{16,44}. Nel paziente con infarto miocardico, tale esame permette di identificare con precisione le aree di ischemia, necrosi e fibrosi, fornendo informazioni dettagliate sull'estensione del danno e sulla quantità di tessuto miocardico ancora vitale. Tali caratteristiche la rendono particolarmente utile nella stratificazione prognostica e nella pianificazione delle strategie terapeutiche^{16,44}. Uno degli aspetti più rilevanti della CMR è la possibilità di utilizzare tecniche di contrasto avanzate, come *late gadolinium enhancement* (LGE), che consentono di evidenziare le aree di necrosi e cicatrice miocardica con elevata accuratezza. Inoltre, la metodica permette di valutare la funzione ventricolare, la presenza di edema e le eventuali complicanze dell'evento acuto¹⁶. La risonanza magnetica cardiaca svolge anche un ruolo importante nella diagnosi differenziale, consentendo di distinguere l'infarto da altre condizioni che possono presentarsi con sintomi simili, come miocarditi, cardiomiopatie e sindrome di Takotsubo. Questa capacità di caratterizzazione tissutale rappresenta uno dei principali vantaggi rispetto ad altre metodiche di imaging^{16,45}. Tra i limiti della tecnica figurano il costo elevato, la minore disponibilità rispetto all'ecocardiografia e alla TAC, la durata relativamente lunga dell'esame e la presenza di alcune controindicazioni, come

determinati dispositivi metallici non compatibili con il campo magnetico^{16,44}. Nonostante tali limitazioni, la risonanza magnetica cardiaca è oggi considerata uno degli strumenti più completi per la valutazione del danno ischemico e per la caratterizzazione delle sue conseguenze strutturali e funzionali, rappresentando un importante complemento alle altre tecniche di imaging cardiovascolare^{16,44}.

4.3 Diagnosi differenziale

La diagnosi dell'infarto miocardico acuto richiede un'attenta valutazione differenziale con numerose condizioni cardiache ed extracardiache che possono manifestarsi con dolore toracico e alterazioni cliniche sovrapponibili. L'integrazione dei dati anamnestici, dell'esame obiettivo, dell'elettrocardiogramma, dei biomarcatori cardiaci e delle metodiche di imaging consente di distinguere tale patologia da altre affezioni potenzialmente gravi che richiedono approcci terapeutici differenti⁴⁵.

4.3.1 Angina instabile

L'angina instabile rappresenta una forma di sindrome coronarica acuta caratterizzata da ischemia miocardica in assenza di necrosi cellulare. Dal punto di vista clinico, può presentarsi con una sintomatologia sovrapponibile a quella dell'infarto, ma si distingue per l'assenza di un incremento significativo dei biomarcatori di danno. Le anomalie del tracciato possono includere sottoslivellamento del tratto ST o inversione dell'onda T, analogamente a quanto osservabile nell'NSTEMI⁴⁵.

4.3.2 Pericardite acuta

La pericardite acuta si manifesta frequentemente con algia toracica di tipo pleuritico, spesso aggravata dall'inspirazione profonda e alleviata dalla posizione seduta con inclinazione del tronco in avanti. L'elettrocardiogramma può mostrare un sopraslivellamento diffuso del tratto ST e depressione del tratto PR, caratteristiche che aiutano a distinguerla dall'infarto miocardico acuto⁴⁵.

4.3.3 Miocardite

La miocardite è una patologia infiammatoria del muscolo cardiaco che può simulare un infarto miocardico sia dal punto di vista clinico, sia laboratoristico. I pazienti

possono presentare dolore al petto, anomalie elettrocardiografiche e incremento delle troponine. In questi scenari, la risonanza magnetica cardiaca riveste un ruolo fondamentale nella diagnosi differenziale⁴⁵.

4.3.4 Embolia polmonare

L'embolia polmonare può manifestarsi con dolore toracico improvviso, dispnea, tachicardia e alterazioni elettrocardiografiche aspecifiche. Nei casi più gravi, l'ostruzione è in grado di determinare instabilità emodinamica, mimando una sindrome coronarica acuta e rendendo necessaria una rapida valutazione clinico-strumentale⁴⁵.

4.3.5 Dissezione aortica

La dissezione aortica acuta rappresenta una delle principali emergenze cardiovascolari da considerare nella diagnosi differenziale dell'infarto. Essa è caratterizzata tipicamente da un dolore toracico improvviso, intenso e lacerante, spesso irradiato alla regione interscapolare. Il riconoscimento tempestivo del quadro è fondamentale, poiché alcune terapie utilizzate nell'infarto miocardico possono risultare controindicate in questa condizione⁴⁵.

4.3.6 Sindrome di Takotsubo

La sindrome di Takotsubo, o cardiomiopatia da stress, è una disfunzione ventricolare sinistra transitoria generalmente associata a eventi emotivi o fisici intensi. Può presentarsi con manifestazioni cliniche, alterazioni del tracciato e aumento dei biomarcatori cardiaci simili a quelli dell'infarto miocardico, pur in assenza di significative stenosi coronariche⁴⁵.

4.3.7 Cause non cardiache di dolore toracico

Numerose condizioni extracardiache possono simulare un infarto miocardico, tra cui patologie gastroesofagee, muscoloscheletriche, polmonari e disturbi d'ansia. Sebbene generalmente caratterizzate da una minore gravità prognostica, tali alterazioni devono essere attentamente considerate dopo aver escluso le cause cardiovascolari potenzialmente letali⁴⁵.

CAPITOLO 5: Diagnosi laboratoristica dell'infarto miocardico: biomarcatori cardiaci

5.1 Biomarcatori cardiaci

5.1.1 Storia e sviluppo dei biomarcatori cardiaci

L'individuazione di biomarcatori affidabili per la diagnosi dell'infarto miocardico ha rappresentato una delle principali sfide della medicina di laboratorio e della cardiologia moderna. Nel corso degli anni, la scoperta di sostanze rilasciate nel circolo ematico in seguito a lesione miocardica ha consentito di migliorare progressivamente l'accuratezza diagnostica e la tempestività dell'intervento terapeutico. L'evoluzione delle conoscenze biochimiche e delle metodiche analitiche ha portato allo sviluppo di biomarcatori sempre più accurati per l'identificazione del danno miocardico, contribuendo in modo significativo al miglioramento della diagnosi e della gestione clinica dei pazienti con sindrome coronarica acuta^{16,49}. Attualmente questi parametri rivestono un ruolo fondamentale non solo nella diagnosi dell'infarto miocardico, ma anche nella stratificazione del rischio, nella valutazione prognostica e nel monitoraggio dell'evoluzione clinica del paziente^{17,55}.

5.1.2 Caratteristiche ideali di un biomarcatore cardiaco

L'indicatore ideale deve possedere requisiti che garantiscano un riscontro tempestivo, preciso e riproducibile della lesione miocardica. Sotto il profilo clinico, questa molecola dovrebbe mostrare un'assoluta specificità d'organo, così da azzerare i falsi positivi causati da alterazioni extracardiache. Parallelamente, è richiesta un'elevata sensibilità per intercettare anche episodi ischemici lievi o colti nella loro fase iniziale^{17,49}. Un'altra caratteristica fondamentale è rappresentata dalla rapida comparsa nel torrente ematico dopo l'insorgenza del danno cellulare, associata a una cinetica di rilascio ben definita, che consente di riconoscere precocemente l'infarto miocardico e di valutarne l'evoluzione temporale^{17,55}. Il biomarcatore ideale dovrebbe inoltre essere facilmente misurabile mediante metodiche standardizzate, caratterizzate da elevata precisione analitica e buona riproducibilità, così da garantire una corretta interpretazione clinica e il confronto tra misurazioni seriali^{50,51}. Infine, oltre al valore diagnostico, dovrebbe fornire

informazioni prognostiche utili alla stratificazione del rischio e all'orientamento delle decisioni terapeutiche. Nessun biomarcatore attualmente disponibile possiede in maniera assoluta tutte queste caratteristiche; tuttavia, le troponine cardiache ad alta sensibilità sono attualmente i parametri che più si avvicinano al profilo del biomarcatore ideale per la diagnosi del danno miocardico e dell'infarto miocardico acuto^{16,50,51}.

5.1.3 Biomarcatori utilizzati nella pratica clinica

Nel corso degli anni sono stati introdotti diversi biomarcatori per la diagnosi dell'infarto miocardico acuto, ciascuno caratterizzato da vantaggi e limitazioni che ne hanno determinato il diverso impiego nella pratica clinica^{17,49}. Tra i biomarcatori storicamente più utilizzati figurano la mioglobina, la creatinichinasi totale (CK), la sua isoforma cardiaca CK-MB e l'enzima lattato deidrogenasi (LDH), impiegate per molti anni nella valutazione del danno miocardico. Sebbene tali marcatori abbiano contribuito in modo significativo all'evoluzione della diagnostica cardiovascolare, la loro limitata specificità cardiaca e alcune caratteristiche cinetiche ne hanno progressivamente ridotto l'utilizzo^{17,49,54}. L'introduzione delle **troponine cardiache I e T** ha rappresentato un importante progresso diagnostico grazie alla loro elevata sensibilità e specificità per il tessuto miocardico. Attualmente le **troponine cardiache ad alta sensibilità (hs-cTn)** costituiscono i biomarcatori di riferimento per la diagnosi di danno miocardico e di infarto miocardico acuto, come riconosciuto dalle principali linee guida internazionali^{16,50,51}. Negli ultimi anni sono stati proposti biomarcatori emergenti, tra cui l'enzima **glicogeno fosforilasi BB (GPBB)** e la **copeptina**, utilizzati soprattutto come strumenti complementari per migliorare la diagnosi precoce e la stratificazione del rischio nei pazienti con sospetta sindrome coronarica acuta^{54,55}. Nonostante la vasta disponibilità, nessun parametro va valutato in modo isolato. La loro corretta applicazione richiede infatti l'integrazione con il quadro clinico del paziente, i dati elettrocardiografici e le metodiche di imaging, al fine di ottenere una valutazione clinica completa^{16,17}.

5.2 Troponine

5.2.1 Introduzione alle troponine cardiache

Le troponine cardiache sono proteine regolatrici localizzate all'interno delle cellule muscolari striate e svolgono un ruolo essenziale nel controllo dell'attività contrattile del

cuore. Grazie alla loro elevata cardio-specificità, esse rappresentano attualmente i biomarcatori di riferimento per la diagnosi di lesione miocardica e di infarto acuto. L'introduzione del loro dosaggio nella pratica clinica ha determinato un significativo miglioramento dell'accuratezza diagnostica rispetto ai biomarcatori utilizzati in passato, consentendo una più accurata identificazione del danno miocardico^{17,48,50}. Dal punto di vista strutturale, esse fanno parte dell'apparato contrattile del cardiomiocita e sono localizzate sui filamenti sottili del sarcomero, l'unità funzionale fondamentale della fibra muscolare cardiaca. Il complesso troponinico è costituito da tre subunità proteiche distinte, ciascuna caratterizzata da una specifica funzione biologica: la troponina C (TnC), la troponina I (TnI) e la troponina T (TnT). La troponina C è responsabile del legame con gli ioni calcio, evento indispensabile per l'attivazione del processo contrattile; la troponina I svolge invece un'azione inibitoria sull'interazione tra actina e miosina durante la fase di riposo; la troponina T, infine, ancora il complesso troponinico alla tropomiosina, contribuendo alla stabilità e all'organizzazione del sistema^{17,48,50}. Nel miocardio sono presenti **isoforme specifiche** della **troponina I** e della **troponina T**, denominate rispettivamente **cTnI** e **cTnT**, che differiscono dalle corrispondenti forme espresse nel muscolo scheletrico. Questa caratteristica conferisce loro una marcata cardio-specificità e ne giustifica l'impiego come marcatori biochimici di danno miocardico. Al contrario, la troponina C presenta una struttura sostanzialmente sovrapponibile a quella presente nel muscolo scheletrico e, per tale motivo, non trova applicazione nella diagnostica laboratoristica delle sindromi coronariche^{17,50}. Le troponine partecipano attivamente alla regolazione della contrazione cardiaca attraverso il controllo dell'interazione tra actina e miosina. In condizioni di riposo, la tropomiosina impedisce il contatto tra i filamenti contrattili, ostacolando la formazione dei ponti actina-miosina. In seguito alla depolarizzazione del cardiomiocita, l'aumento della concentrazione intracellulare di calcio determina il legame degli ioni Ca^{2+} alla troponina C, inducendo una modificazione conformazionale del complesso troponinico. Questo cambiamento provoca lo spostamento della tropomiosina e rende accessibili i siti di legame dell'actina, consentendo l'interazione con la miosina e l'avvio della contrazione muscolare. Quando la concentrazione intracellulare di calcio si riduce, il complesso ritorna alla configurazione iniziale, interrompendo l'interazione tra i filamenti contrattili e determinando il rilassamento del miocardio^{17,48,50}. L'importanza fisiologica delle troponine, unita alla loro elevata specificità per il tessuto cardiaco, costituisce il

presupposto biologico del loro impiego come biomarcatori di danno miocardico. Tali caratteristiche le hanno rese uno strumento fondamentale nella moderna diagnostica cardiovascolare e la base per lo sviluppo delle più recenti metodiche ad alta sensibilità impiegate nella pratica clinica^{16,17,50}.

5.2.2 Meccanismi di rilascio delle troponine nel danno miocardico

Le troponine cardiache sono normalmente localizzate all'interno dei cardiomiociti, dove partecipano alla regolazione del processo contrattile. In condizioni fisiologiche, solo minime quantità di queste proteine sono presenti nel circolo sanguigno. Quando si verifica un danno miocardico, l'integrità della membrana cellulare viene compromessa e le troponine vengono progressivamente rilasciate nello spazio extracellulare e successivamente nel torrente ematico^{17,48,50}. Il principale meccanismo responsabile dell'aumento delle troponine circolanti è rappresentato dalla **necrosi dei cardiomiociti** conseguente a ischemia prolungata. In tale condizione, la deprivazione di ossigeno e nutrienti determina una progressiva alterazione del metabolismo cellulare, con perdita dell'integrità delle membrane e rilascio dei componenti intracellulari. Tuttavia, l'incremento delle troponine non è esclusivamente associato alla necrosi irreversibile. Anche condizioni caratterizzate da danno cellulare subletale, aumentata permeabilità di membrana, apoptosi o stress miocardico possono determinare il passaggio di queste proteine nel torrente ematico, pur in assenza di un evento coronarico acuto^{48,50,51}. Dal punto di vista strutturale, una piccola quota di questi analiti si trova libera nel citoplasma, mentre la maggior parte è legata all'apparato contrattile del sarcomero. Questa distribuzione è responsabile della caratteristica cinetica di rilascio osservata dopo un danno miocardico. La quota citoplasmatica viene liberata rapidamente nelle fasi iniziali della lesione, mentre il rilascio della frazione strutturale avviene in modo più lento e prolungato a seguito della degradazione delle miofibrille^{17,48,50}. In seguito a un evento ischemico acuto, le concentrazioni plasmatiche iniziano generalmente ad aumentare entro poche ore dall'insorgenza del danno miocardico. Il progressivo miglioramento delle metodiche analitiche ha consentito di rilevare incrementi sempre più precoci, fino all'introduzione dei saggi ad alta sensibilità, in grado di identificare concentrazioni molto basse del biomarcatore già dall'insorgenza della sofferenza miocardica^{49,51}. I livelli ematici raggiungono successivamente un picco variabile in funzione dell'estensione del danno e possono rimanere elevati per diversi giorni, consentendo la rilevazione della

lesione anche a distanza di tempo dall'esordio clinico^{17,50}. È importante sottolineare che il concetto di danno miocardico non coincide necessariamente con quello di infarto miocardico. Secondo la *Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction*, si configura una lesione miocardica quando la concentrazione di troponina cardiaca supera il limite superiore di riferimento corrispondente al 99° percentile della popolazione sana. Il danno viene definito acuto quando è documentabile una variazione dinamica dei valori nel tempo¹⁶. L'infarto miocardico rappresenta invece una specifica forma di danno miocardico associata a evidenze cliniche di ischemia, quali sintomi compatibili, alterazioni elettrocardiografiche, anomalie di imaging o identificazione di trombosi coronarica^{16,48,51}. Di conseguenza, un loro aumento indica la presenza di un danno a carico del miocardio, ma non basta da solo a porre la diagnosi di infarto, motivo per cui l'interpretazione del risultato laboratoristico deve sempre essere integrata con il quadro clinico, i reperti elettrocardiografici e le altre informazioni diagnostiche disponibili^{16,17}.

5.2.3 Evoluzione delle metodiche di dosaggio

L'introduzione delle troponine cardiache nella pratica clinica ha rappresentato un importante progresso nella diagnosi dell'infarto miocardico; tuttavia, le prime metodiche di dosaggio presentavano numerose limitazioni analitiche che ne riducevano l'efficacia nelle fasi iniziali dell'evento ischemico. I saggi convenzionali disponibili negli anni Novanta erano infatti caratterizzati da una sensibilità relativamente modesta e richiedevano tempi prolungati affinché le concentrazioni circolanti del biomarcatore raggiungessero valori rilevabili. Di conseguenza, la diagnosi precoce di infarto miocardico risultava spesso difficoltosa e rendeva necessario effettuare misurazioni seriali nell'arco di diverse ore^{17,49,51}. Le metodiche convenzionali consentivano di identificare concentrazioni di troponina significativamente elevate, ma mostravano una limitata capacità di rilevare incrementi minimi associati alle fasi più precoci del danno miocardico. Inoltre, la precisione analitica in prossimità dei valori decisionali risultava talvolta insufficiente, con possibili ripercussioni sull'accuratezza diagnostica e sulla corretta stratificazione dei pazienti^{17,49}. L'evoluzione delle tecnologie immunometriche e il progressivo miglioramento delle prestazioni analitiche hanno portato allo sviluppo di kit molto sensibili e specifici denominati troponine cardiache ad alta sensibilità (*high-sensitivity cardiac troponins*, hs-cTn), introdotte nella pratica clinica a partire dagli anni Duemila. Questi nuovi saggi sono stati progettati per rilevare concentrazioni

estremamente basse dell'analita, consentendo la misurazione del biomarcatore anche in soggetti apparentemente sani e rendendo possibile l'identificazione di variazioni minime dei livelli circolanti nelle fasi iniziali del danno miocardico^{17,49,51,52}. Per essere definito ad alta sensibilità, un metodo di dosaggio deve soddisfare specifici requisiti analitici. In particolare, deve essere in grado di misurare concentrazioni del biomarcatore superiori al limite di rilevabilità in almeno il 50% dei soggetti sani e deve garantire un coefficiente di variazione inferiore o uguale al 10% in corrispondenza del 99° percentile della popolazione di riferimento^{17,49,52}. Tali caratteristiche assicurano una maggiore precisione delle misurazioni e consentono di utilizzare valori molto bassi del biomarcatore con elevata affidabilità clinica. L'introduzione delle **hs-cTn** ha determinato un profondo cambiamento nell'approccio diagnostico alle sindromi coronariche acute. Grazie alla loro elevata sensibilità, queste metodiche permettono di individuare il danno miocardico in tempi più rapidi rispetto ai saggi convenzionali, riducendo il tempo necessario per la conferma o l'esclusione dell'infarto miocardico. Inoltre, la possibilità di rilevare variazioni dinamiche anche di modesta entità ha favorito lo sviluppo di algoritmi diagnostici accelerati basati su misurazioni seriali a breve intervallo temporale^{49,51,52}. Oltre al miglioramento della sensibilità diagnostica, le troponine cardiache ad alta sensibilità hanno mostrato un importante valore prognostico. Livelli persistentemente elevati o variazioni significative delle concentrazioni plasmatiche sono infatti associati a un aumento del rischio di eventi cardiovascolari avversi e consentono una più accurata stratificazione del rischio nei pazienti con sindrome coronarica acuta^{16,51}. Per tali ragioni, le hs-cTn rappresentano oggi il riferimento diagnostico raccomandato dalle principali linee guida internazionali per la valutazione del danno miocardico e dell'infarto miocardico acuto^{16,49,52}.

5.2.4 Ruolo delle hs-cTn nella diagnosi dell'infarto miocardico

Le troponine cardiache ad alta sensibilità (hs-cTn) rappresentano attualmente il principale strumento laboratoristico per la diagnosi di lesione cellulare e di infarto miocardico acuto. Grazie alla loro elevata sensibilità analitica, esse consentono di identificare concentrazioni molto basse del biomarcatore e di rilevare variazioni dinamiche dei suoi livelli plasmatici già nelle prime ore dall'insorgenza del danno cardiaco. L'introduzione delle hs-cTn ha determinato un importante cambiamento nell'approccio diagnostico alle sindromi coronariche acute, migliorando la rapidità e

l'accuratezza della diagnosi rispetto ai saggi convenzionali^{16,49,51,52}. Secondo la *Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction*, il danno miocardico è definito dalla presenza di almeno un valore di troponina cardiaca superiore al limite superiore di riferimento corrispondente al 99° percentile della popolazione sana. Il danno viene considerato acuto quando è documentabile una variazione dinamica dei valori nel tempo, caratterizzata da un incremento e/o una riduzione delle concentrazioni circolanti del biomarcatore^{16,48,51}. Tuttavia, la sola presenza di valori elevati di troponina non è sufficiente per formulare una diagnosi di infarto miocardico. Quest'ultimo richiede infatti la dimostrazione di un processo acuto associato a evidenze sintomatologiche e strumentali di ischemia, quali manifestazioni tipiche, nuove alterazioni elettrocardiografiche ischemiche, comparsa di onde Q patologiche, documentazione mediante imaging di una nuova perdita di miocardio vitale o identificazione di trombosi coronarica¹⁶. Le hs-cTn svolgono un ruolo centrale sia nella diagnosi dell'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) sia in quella della variante senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI). Nel paziente con STEMI, la diagnosi è principalmente basata sul quadro clinico e sulle caratteristiche alterazioni elettrocardiografiche, che richiedono un'immediata strategia di riperfusione. In tale contesto, il risultato del dosaggio delle troponine non deve ritardare l'avvio del trattamento, sebbene la successiva conferma dell'aumento dei biomarcatori contribuisca alla definizione diagnostica dell'evento ischemico^{16,49}. Nel caso dell'NSTEMI, invece, le hs-cTn assumono un'importanza diagnostica ancora maggiore. In assenza del caratteristico sopraslivellamento del tratto ST, la valutazione delle concentrazioni di troponina e delle loro variazioni nel tempo rappresenta uno degli elementi fondamentali per distinguere un infarto miocardico acuto da altre condizioni responsabili di dolore toracico o aumento del biomarcatore^{16,49,52}. La capacità di rilevare incrementi minimi e variazioni precoci dei livelli di troponina consente infatti di identificare un numero maggiore di pazienti con NSTEMI rispetto alle metodiche convenzionali, favorendo una diagnosi più tempestiva e un trattamento appropriato^{51,52}. Nelle sindromi coronariche acute, le hs-cTn non forniscono soltanto informazioni diagnostiche, ma contribuiscono anche alla stratificazione del rischio e alla definizione della prognosi dell'assistito. Valori più elevati di troponina e variazioni significative delle concentrazioni plasmatiche sono generalmente associati a una maggiore estensione del danno miocardico e a un rischio più elevato di eventi cardiovascolari avversi^{16,51}. Per questo motivo, l'interpretazione dei

risultati deve sempre avvenire nel contesto del quadro clinico complessivo, integrando le informazioni derivanti dall'anamnesi, dall'esame obiettivo, dall'elettrocardiogramma e dalle altre metodiche diagnostiche disponibili^{16,17}.

5.2.5 Algoritmi diagnostici basati sulle hs-cTn

L'elevata sensibilità delle moderne metodiche di dosaggio delle troponine cardiache ha consentito lo sviluppo di algoritmi diagnostici rapidi finalizzati alla valutazione dei soggetti con sospetta sindrome coronarica acuta. Tali strategie si basano sull'esecuzione di dosaggi seriali delle hs-cTn a intervalli temporali prestabiliti e permettono di confermare o escludere precocemente la diagnosi di infarto miocardico, riducendo i tempi di osservazione e favorendo una più rapida gestione clinica dei pazienti^{16,52}. Le linee guida della *European Society of Cardiology* (ESC) raccomandano come strategia preferenziale l'algoritmo 0h/1h, che prevede la determinazione della concentrazione di hs-cTn al momento della presentazione del paziente in Pronto Soccorso e una seconda misurazione dopo un'ora. L'interpretazione congiunta del valore iniziale e della variazione osservata tra i due campionamenti consente di identificare rapidamente i soggetti con elevata probabilità di infarto miocardico e, al contrario, quelli nei quali la diagnosi può essere esclusa con elevata sicurezza^{16,52}. Quando l'algoritmo 0h/1h non risulta applicabile o non è disponibile, le linee guida suggeriscono l'impiego della variante 0h/2h, basato su una seconda determinazione effettuata due ore dopo il prelievo iniziale. Anche in questo caso, la valutazione combinata dei valori assoluti e delle variazioni temporali delle concentrazioni di troponina permette di migliorare l'accuratezza diagnostica e di distinguere più efficacemente i pazienti con danno miocardico acuto da quelli privi di evidenze di ischemia^{16,52}. Un elemento fondamentale alla base di questi algoritmi è rappresentato dal concetto di *delta* troponina, ossia la variazione quantitativa del biomarcatore tra due determinazioni successive. L'analisi del delta consente di valutare il carattere dinamico del rilascio delle troponine e di distinguere più facilmente un danno miocardico acuto da condizioni croniche associate a valori persistentemente elevati. In generale, variazioni significative delle concentrazioni di hs-cTn sono maggiormente suggestive di un processo acuto, mentre livelli stabili nel tempo tendono a orientare verso condizioni croniche non necessariamente correlate a un infarto miocardico⁵³. Sulla base dei valori assoluti delle hs-cTn e delle variazioni osservate nel tempo, tali sistemi consentono di classificare i pazienti in differenti categorie. Il

termine *rule-out* identifica i soggetti nei quali l'infarto miocardico può essere escluso con elevata probabilità grazie a concentrazioni molto basse del biomarcatore e all'assenza di variazioni significative nei campionamenti seriali. Al contrario, il termine *rule-in* si riferisce ai pazienti che presentano valori elevati di hs-cTn e/o incrementi dinamici compatibili con un danno miocardico acuto, rendendo altamente probabile la diagnosi definitiva^{16,52,53}. Non tutti i pazienti possono tuttavia essere classificati immediatamente come *rule-in* o *rule-out*. In una quota di casi, i risultati ottenuti ricadono in una cosiddetta "zona osservazionale", nella quale si rendono necessari ulteriori controlli laboratoristici, valutazioni cliniche e approfondimenti diagnostici per definire con maggiore accuratezza la natura dell'aumento delle troponine^{16,52}. L'applicazione degli algoritmi basati sulle hs-cTn ha migliorato significativamente la gestione dei pazienti con sospetta sindrome coronarica acuta, consentendo una diagnosi più rapida, una riduzione dei ricoveri non necessari e un utilizzo più appropriato delle risorse sanitarie. Tuttavia, l'interpretazione dei risultati deve sempre essere integrata con il quadro clinico complessivo, poiché nessun algoritmo laboratoristico può sostituire la valutazione medica diretta^{16,17,52}.

5.2.6 Interpretazione clinica dei valori di hs-cTn

L'interpretazione dei valori di troponina cardiaca ad alta sensibilità richiede una valutazione integrata che tenga conto non soltanto della concentrazione assoluta del biomarcatore, ma anche della sua variazione nel tempo e del contesto clinico del paziente. Sebbene le hs-cTn rappresentino gli strumenti più sensibili attualmente disponibili per l'identificazione del danno miocardico, il loro incremento non è esclusivo dell'infarto miocardico e deve pertanto essere interpretato con cautela^{17,51,51}. Secondo le raccomandazioni internazionali, il limite decisionale per la definizione di danno miocardico corrisponde al 99° percentile della popolazione sana di riferimento. Valori superiori a tale soglia indicano la presenza di una lesione miocardica, ma non consentono di distinguere automaticamente tra un processo acuto e una condizione cronica^{16,17,52}. La corretta determinazione del 99° percentile richiede l'utilizzo di popolazioni di riferimento adeguatamente selezionate e metodiche analitiche caratterizzate da elevata precisione in prossimità del valore soglia^{17,52}. Un aspetto fondamentale nell'interpretazione delle hs-cTn è rappresentato dalla distinzione tra incrementi acuti e incrementi cronici. Nel quadro acuto si osserva tipicamente una variazione dinamica delle concentrazioni di troponina, caratterizzata da un aumento e/o una successiva riduzione dei valori nel corso delle

misurazioni seriali. Al contrario, nelle condizioni croniche i livelli del biomarcatore possono risultare persistentemente elevati, ma tendono a mantenersi relativamente stabili nel tempo^{16,51,53}. L'analisi delle variazioni seriali delle hs-cTn assume quindi un ruolo centrale nella pratica medica. In questo contesto, il concetto di delta troponina consente di valutare l'entità della variazione tra determinazioni successive e di supportare la distinzione tra processi acuti e cronici. Tuttavia, l'interpretazione del delta deve essere sempre effettuata considerando le caratteristiche del metodo analitico utilizzato, i valori iniziali del biomarcatore e il quadro clinico complessivo del paziente⁵³. Numerosi fattori possono influenzare l'interpretazione dei risultati. Tra questi assumono particolare rilevanza l'età avanzata, il sesso, la funzione renale e la presenza di patologie cardiovascolari o sistemiche concomitanti. In particolare, soggetti affetti da insufficienza renale cronica possono presentare concentrazioni persistentemente elevate di troponina in assenza di un evento ischemico acuto, rendendo più complessa la valutazione diagnostica^{17,51,52}. Anche condizioni quali scompenso cardiaco, miocarditi, sepsi, embolia polmonare, tachiaritmie e altre situazioni associate a stress o danno miocardico possono determinare aumenti delle hs-cTn indipendenti dall'infarto miocardico^{16,17,51}. Per questo motivo, la semplice identificazione di un valore elevato non è sufficiente per formulare una diagnosi, ma deve essere sempre interpretata nel contesto dei dati clinici, elettrocardiografici e strumentali disponibili. La corretta analisi di questi dati rappresenta pertanto un passaggio essenziale nel percorso diagnostico delle sindromi coronariche acute. L'integrazione tra valori assoluti, variazioni dinamiche e quadro clinico consente di migliorare l'accuratezza diagnostica e di orientare in modo più appropriato le successive decisioni terapeutiche^{16,52}.

5.2.7 Cause non ischemiche di aumento della troponina

Sebbene le troponine cardiache rappresentino i biomarcatori di riferimento per la diagnosi di danno miocardico, il loro incremento non è esclusivo dell'infarto. Numerose condizioni patologiche possono infatti determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di hs-cTn in assenza di ischemia coronarica acuta, riflettendo la presenza di lesione, stress o sofferenza miocardica^{16,17,51}. Tra le principali cause cardiovascolari figurano lo scompenso cardiaco, le miocarditi e le pericarditi. Nello scompenso cardiaco l'aumento delle troponine è generalmente correlato allo stress emodinamico e al danno

progressivo dei cardiomiociti, mentre nelle miocarditi e nelle pericarditi il rilascio del biomarcatore è conseguenza del processo infiammatorio che coinvolge il miocardio^{17,51}. Anche l'insufficienza renale cronica rappresenta una frequente causa di incremento delle hs-cTn. In questi pazienti possono essere osservati valori persistentemente elevati, attribuibili sia a una ridotta eliminazione del biomarcatore sia alla presenza di alterazioni cardiovascolari croniche frequentemente associate alla malattia renale^{17,52}. Tra i quadri clinici sistemici, la sepsi e gli stati critici possono determinare un aumento delle troponine attraverso meccanismi multifattoriali, tra cui ipoperfusione tissutale, risposta infiammatoria generalizzata, stress ossidativo e citolisi diretta^{16,17}. Ulteriori condizioni associate a incremento delle hs-cTn comprendono embolia polmonare, tachiaritmie, crisi ipertensive, cardiomiopatie, procedure cardiocirurgiche e altre situazioni caratterizzate da danno o sovraccarico miocardico^{16,17,51}. Pertanto, il riscontro di valori elevati di troponina deve essere sempre valutato nel contesto clinico complessivo del paziente, evitando di attribuire automaticamente l'aumento del biomarcatore alla presenza di un infarto acuto.

5.2.8 Valore prognostico delle hs-cTn

Oltre al loro ruolo diagnostico, le troponine cardiache ad alta sensibilità possiedono un importante significato predittivo. Le concentrazioni plasmatiche di hs-cTn riflettono infatti l'entità del danno miocardico e forniscono informazioni utili per la stratificazione del rischio cardiovascolare^{16,51}. Nelle sindromi coronariche acute, valori più elevati di hs-cTn sono generalmente associati a una maggiore estensione della lesione miocardica e a un aumentato rischio di complicanze cardiovascolari. Per questo motivo, il dosaggio delle troponine contribuisce all'identificazione dei soggetti più instabili e supporta la definizione delle strategie terapeutiche^{16,51,52}. Numerosi studi hanno inoltre evidenziato un'associazione tra concentrazioni elevate di hs-cTn e una prognosi meno favorevole, sia nel breve sia nel lungo termine, con un incremento del rischio di mortalità, reinfarto, insufficienza cardiaca ed eventi cardiovascolari maggiori^{51,52}. Nella pratica clinica, le informazioni fornite dalle hs-cTn vengono integrate con i dati clinici, elettrocardiografici e strumentali per orientare le decisioni terapeutiche, definire il livello di assistenza necessario e pianificare il follow-up del degente. Pertanto, questi biomarcatori rappresentano non solo un fondamentale strumento diagnostico, ma anche un importante supporto nella valutazione prognostica del paziente cardiovascolare^{16,51,52}.

5.2.9 Limiti delle troponine ad alta sensibilità e prospettive future

Nonostante abbiano rivoluzionato la diagnosi dell'infarto miocardico, le troponine cardiache ad alta sensibilità presentano alcune limitazioni che devono essere considerate nella pratica clinica. La principale criticità è rappresentata dalla ridotta specificità per l'ischemia miocardica, poiché concentrazioni elevate di hs-cTn possono essere osservate in numerose condizioni cardiovascolari e sistemiche diverse dall'infarto. Inoltre, l'elevata sensibilità dei moderni saggi aumenta la probabilità di rilevare incrementi minimi del biomarcatore, la cui interpretazione richiede un'attenta correlazione con il quadro clinico del paziente^{16,51,52}. Per superare tali ostacoli diagnostici, negli ultimi anni la ricerca si è orientata verso l'identificazione di nuovi biomarcatori in grado di integrare le informazioni fornite dalle troponine cardiache. Tra i principali candidati figurano la coeptina e l'enzima glicogeno fosforilasi BB (GPBB), studiate soprattutto per il loro potenziale contributo alla diagnosi precoce e alla stratificazione del rischio^{54,55}. Le prospettive future della diagnostica cardiovascolare sono orientate verso un approccio multimarcatore, basato sull'integrazione dei dati laboratoristici con informazioni cliniche, strumentali e, sempre più frequentemente, con strumenti di analisi avanzata dei dati. In questo contesto, le hs-cTn continueranno a rappresentare il principale riferimento per la diagnosi del danno miocardico, mentre l'introduzione di nuovi biomarcatori e il continuo miglioramento delle metodiche analitiche potranno contribuire a incrementare ulteriormente l'accuratezza diagnostica e prognostica dell'infarto miocardico^{16,51,55}.

5.3 Creatinchinasi MB

La **Creatinchinasi MB (CK-MB)** è un'isoforma dell'enzima creatinchinasi localizzata prevalentemente nel tessuto miocardico e coinvolta nei processi di produzione e trasferimento dell'energia cellulare. Per molti anni ha rappresentato uno dei principali indicatori biochimici utilizzati nella diagnosi dell'IMA, grazie a una selettività d'organo superiore rispetto ad altri enzimi storicamente impiegati, quali aspartato aminotransferasi (AST), lattato deidrogenasi (LDH) e creatinchinasi totale (CK)^{17,49}. In seguito al danno miocardico, la CK-MB viene rilasciata nel circolo ematico con un incremento rilevabile generalmente entro 4-6 ore dall'evento acuto, raggiunge il picco tra 16 e 24 ore e ritorna ai valori basali entro 48-72 ore^{17,49,54}. Questa cinetica relativamente breve ne ha favorito

l'utilizzo soprattutto nell'identificazione del reinfarto e nel monitoraggio dell'evoluzione della lesione tissutale^{17,49}. Nonostante i vantaggi diagnostici, la CK-MB presenta una specificità inferiore rispetto alle troponine cardiache, poiché aumenti delle sue concentrazioni possono essere osservati anche in presenza di lesioni muscolari scheletriche o altre condizioni extracardiache. Per questo motivo, con l'introduzione delle troponine cardiache e successivamente delle metodiche ad alta sensibilità, il suo ruolo diagnostico si è progressivamente ridotto, pur mantenendo un'utilità complementare in particolari contesti clinici^{17,49,50}.

5.4 Mioglobina

La mioglobina è una proteina citoplasmatica contenente eme, deputata al legame e al trasporto intracellulare dell'ossigeno nel muscolo cardiaco e scheletrico. Grazie alle sue ridotte dimensioni molecolari, rappresenta uno dei parametri dell'urgenza più precocemente rilevabili dopo una lesione cardiaca^{17,49}. In caso di infarto miocardico acuto, la sua concentrazione plasmatica aumenta già entro 1-2 ore dall'insorgenza dei sintomi, raggiunge il picco nelle prime 6-12 ore e ritorna ai valori normali entro circa 24-48 ore^{17, 49, 54}. Tale cinetica rende la mioglobina particolarmente sensibile nelle fasi iniziali dell'evento ischemico e storicamente utile nei protocolli di esclusione precoce della patologia^{17,49}. Tuttavia, questa molecola è presente sia nel muscolo cardiaco sia nel muscolo scheletrico; pertanto, aumenti dei suoi livelli possono verificarsi in numerose condizioni non cardiache, tra cui traumi muscolari, esercizio fisico intenso e insufficienza renale. Questa limitata specificità ne ha progressivamente ridotto l'impiego diagnostico, soprattutto dopo l'introduzione delle troponine cardiache ad alta sensibilità^{17,49,50}.

5.5 Lattato deidrogenasi

L'enzima lattato deidrogenasi (LDH) è coinvolto nel metabolismo energetico cellulare e presente in numerosi tessuti dell'organismo, tra cui cuore, fegato, muscolo scheletrico e globuli rossi. Storicamente ha rappresentato uno dei primi biomarcatori utilizzati per la diagnosi dell'infarto miocardico acuto^{17,49}. In seguito a necrosi miocardica, i livelli sierici di LDH aumentano dopo circa 12-24 ore dall'evento ischemico, raggiungono il picco tra il secondo e il terzo giorno e possono rimanere elevati fino a una o due settimane^{17, 49}. Questa persistenza prolungata ne ha favorito l'utilizzo soprattutto

nella diagnosi retrospettiva di infarto quando il paziente giungeva all'osservazione clinica diversi giorni dopo l'insorgenza dei sintomi¹⁷. La scarsa selettività cardiaca dell'enzima e la possibilità di aumenti in numerose condizioni extracardiache ne hanno tuttavia limitato l'affidabilità diagnostica. Per tale motivo, questo biomarcatore è stato progressivamente escluso dagli algoritmi diagnostici moderni e sostituito da marker più sensibili e specifici, in particolare dalle troponine cardiache^{17,49,50}.

5.6 Copeptina

La **copeptina** è un peptide di 39 aminoacidi derivato dalla scissione della pre-provasopressina e viene rilasciata in quantità equimolare alla vasopressina. Poiché quest'ultima è una molecola instabile e di difficile determinazione laboratoristica, la copeptina viene utilizzata come indicatore surrogato della risposta neuroendocrina allo stress acuto^{17,55}. In corso di infarto miocardico acuto, i livelli plasmatici di copeptina aumentano rapidamente già nelle primissime ore dall'insorgenza dei sintomi, in risposta all'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e ai meccanismi di stress emodinamico associati all'evento ischemico⁵⁵. A differenza delle troponine cardiache, che richiedono un certo intervallo di tempo per raggiungere concentrazioni rilevabili, la copeptina presenta un incremento molto precoce, risultando particolarmente utile nelle fasi iniziali dell'iter decisionale⁵⁵. La principale applicazione clinica della copeptina consiste nell'utilizzo combinato con le troponine cardiache ad alta sensibilità. Diversi studi hanno infatti dimostrato che l'associazione tra un valore normale di hs-cTn e bassi livelli di copeptina può contribuire a escludere precocemente l'infarto miocardico in pazienti con dolore toracico recente, migliorando la rapidità del processo diagnostico⁵⁵. Nonostante i risultati promettenti, la **copeptina** non possiede un'elevata selettività d'organo, poiché può aumentare in numerose condizioni caratterizzate da stress fisiologico o patologico, tra cui sepsi, insufficienza cardiaca, ictus e altre patologie acute gravi^{17,55}. Per tale motivo non viene utilizzata come biomarcatore diagnostico autonomo, ma come parametro complementare alle troponine nell'ambito della valutazione delle sindromi coronariche acute^{17,55}.

5.7 Glicogeno fosforilasi BB

La **Glicogeno fosforilasi BB** o *Glycogen Phosphorylase Isoenzyme BB (GPBB)* è un enzima coinvolto nel metabolismo del glicogeno e nella regolazione della disponibilità energetica cellulare. Nel tessuto cardiaco è localizzata principalmente nel citoplasma dei cardiomiociti, dove partecipa ai meccanismi di produzione energetica necessari per sostenere l'attività contrattile del miocardio^{54,55}. Durante l'ischemia miocardica e nelle fasi iniziali del danno cellulare, l'alterazione della permeabilità di membrana e la deplezione energetica favoriscono il rapido rilascio della GPBB nel circolo ematico. Per questo motivo il biomarcatore può aumentare precocemente dopo l'insorgenza dell'infarto miocardico, spesso prima dei tradizionali marcatori di necrosi miocardica^{54,55}. L'interesse nei confronti della **GPBB** deriva soprattutto dalla sua potenziale utilità nella diagnosi precoce dell'infarto miocardico acuto. Diversi studi hanno evidenziato come l'incremento delle sue concentrazioni possa essere rilevato nelle prime ore dall'evento ischemico, rendendola un possibile complemento alle troponine cardiache nei protocolli diagnostici precoci^{54,55}. Nonostante i primi riscontri favorevoli, la GPBB non ha trovato un impiego routinario nella pratica clinica. Le evidenze disponibili risultano infatti ancora limitate rispetto a quelle relative alle troponine cardiache ad alta sensibilità, che mantengono prestazioni diagnostiche e prognostiche superiori. Di conseguenza, la GPBB è attualmente considerata un biomarcatore emergente, il cui potenziale ruolo nella diagnosi dell'infarto miocardico richiede ulteriori conferme scientifiche prima di una più ampia applicazione clinica^{54,55}.

5.8 Nuovi biomarcatori emergenti

Negli ultimi anni la ricerca ha identificato numerosi biomarcatori potenzialmente utili per migliorare la diagnosi precoce, la stratificazione prognostica e il monitoraggio dell'infarto miocardico acuto. Tra questi rivestono particolare interesse alcune molecole coinvolte nei processi di infiammazione, stress cellulare, ischemia e regolazione genica, il cui impiego potrebbe integrare le informazioni fornite dalle troponine cardiache^{54,55}. Tra i candidati più promettenti figurano i **microRNA**, piccole molecole di RNA non codificante coinvolte nella regolazione dell'espressione genica. In seguito al danno miocardico, specifici miRNA cardiaci, tra cui miR-208, miR-499, miR-1 e miR-133a, vengono rilasciati nel circolo ematico e possono essere rilevati già nelle prime fasi

dell'infarto. Alcuni studi hanno evidenziato una buona accuratezza diagnostica e prognostica di questi biomarcatori, sebbene le evidenze attualmente disponibili non siano ancora sufficienti a supportarne l'utilizzo routinario nella pratica clinica⁵⁴. Un ruolo di rilievo è occupato dalla *Heart-Type Fatty Acid Binding Protein (H-FABP)*, una proteina citoplasmatica coinvolta nel trasporto degli acidi grassi nei cardiomiociti. Grazie al suo rapido rilascio nel circolo ematico dopo il danno miocardico, essa è stata studiata come potenziale marcatore precoce di infarto; tuttavia, le evidenze disponibili non ne hanno ancora supportato l'impiego routinario nella pratica clinica⁵⁴. La ricerca si è inoltre orientata verso metodiche diagnostiche non invasive basate sulla determinazione di biomarcatori in matrici biologiche alternative al sangue. In particolare, sono stati studiati il dosaggio delle **troponine urinarie** e la rilevazione di biomarcatori nella **saliva**, con risultati preliminari promettenti. Tuttavia, tali approcci richiedono ulteriori validazioni prima di una possibile applicazione clinica⁵⁴.

CAPITOLO 6: Trattamenti dell'infarto miocardico

6.1 Gestione in fase acuta

La gestione dell'infarto miocardico acuto rappresenta una vera e propria emergenza medica e ha come obiettivo principale il rapido ripristino della perfusione coronarica, la limitazione dell'estensione del danno e la prevenzione delle complicanze potenzialmente fatali. La tempestività dell'intervento risulta determinante, poiché la prognosi del paziente è strettamente correlata alla durata dell'ischemia e alla quantità di miocardio che può essere salvaguardata mediante un trattamento appropriato^{15,16}.

6.1.1 Stabilizzazione

Nelle prime fasi dell'assistenza, il paziente deve essere sottoposto a una rapida valutazione clinica finalizzata all'identificazione di eventuali condizioni di instabilità emodinamica o respiratoria. La stabilizzazione iniziale comprende il controllo delle funzioni vitali, il trattamento del dolore toracico e l'avvio delle terapie necessarie per ridurre il rischio di progressione dell'ischemia e delle complicanze cardiovascolari. L'ossigenoterapia è indicata nei pazienti che presentano ipossiemia o segni di insufficienza respiratoria, mentre non viene raccomandata routinariamente nei soggetti normossiemic¹⁶. Parallelamente, devono essere effettuati gli accertamenti diagnostici indispensabili per confermare il sospetto di infarto miocardico e consentire una tempestiva pianificazione della strategia terapeutica più appropriata^{15,16,45}. La rapidità del percorso assistenziale riveste un ruolo fondamentale, poiché un ritardo nell'inizio del trattamento può determinare un aumento dell'estensione della necrosi miocardica e un peggioramento degli esiti clinici. Per questo motivo, le attuali linee guida raccomandano un approccio organizzato e multidisciplinare che permetta di ridurre al minimo il tempo intercorrente tra l'insorgenza dei sintomi e la riperfusione coronarica^{16,59}.

6.1.2 Monitoraggio

Durante la fase acuta è necessario un monitoraggio continuo delle condizioni cliniche del paziente, finalizzato all'identificazione precoce di eventuali complicanze,

quali aritmie, insufficienza cardiaca, shock cardiogeno o recidive ischemiche. Il controllo costante dei parametri vitali e dell'attività elettrica cardiaca consente infatti di riconoscere rapidamente eventuali segni di deterioramento clinico e di intervenire tempestivamente^{15,16}. Il monitoraggio comprende inoltre la rivalutazione periodica dei parametri laboratoristici e strumentali utili a seguire l'evoluzione del quadro clinico e la risposta al trattamento. Tale approccio permette di ottimizzare la gestione del paziente durante le prime ore dell'evento ischemico, fase nella quale si concentra il maggior rischio di complicanze e mortalità^{15,45}.

6.2 Terapia farmacologica

La terapia farmacologica rappresenta uno dei pilastri fondamentali nel trattamento dell'infarto miocardico acuto. L'obiettivo principale consiste nel limitare la progressione del trombo coronarico, prevenire ulteriori eventi ischemici, ridurre il consumo di ossigeno da parte del miocardio e migliorare la prognosi a breve e lungo termine. Il trattamento viene avviato precocemente e successivamente adattato in base alle caratteristiche cliniche del paziente e alla strategia di rivascularizzazione adottata^{15,16}.

6.2.1 Antiaggreganti

La formazione del trombo coronarico rappresenta il meccanismo patogenetico centrale nella maggior parte degli infarti miocardici acuti. Per questo motivo, la terapia antiaggregante costituisce un elemento essenziale del trattamento. L'acido acetilsalicilico esercita la propria azione attraverso l'inibizione della sintesi del trombossano A₂, riducendo così l'aggregazione piastrinica. Esso viene somministrato il più precocemente possibile e generalmente associato a un secondo farmaco, secondo il principio della duplice terapia antiaggregante (DAPT)^{15,16}. L'inibizione dell'aggregazione piastrinica contribuisce a limitare la crescita del trombo, favorire il mantenimento della pervietà coronarica e ridurre il rischio di reinfarto, trombosi dello stent ed eventi cardiovascolari maggiori. La durata della terapia viene definita in base al profilo ischemico ed emorragico del singolo paziente^{15,57}.

6.2.2 Anticoagulanti

Gli anticoagulanti vengono impiegati nelle fasi iniziali dell'infarto miocardico acuto per contrastare l'attivazione della cascata della coagulazione e limitare l'estensione del trombo intracoronarico. A differenza degli antiaggreganti, che agiscono prevalentemente sulle piastrine, essi interferiscono con i meccanismi della coagulazione responsabili della formazione della rete di fibrina che stabilizza il trombo^{15,16}. L'utilizzo di questi farmaci contribuisce a ridurre il rischio di complicanze trombotiche durante la fase acuta dell'evento ischemico, pur richiedendo un'attenta valutazione del rischio emorragico individuale¹⁵.

6.2.3 Beta-bloccanti

I beta-bloccanti riducono la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa e la contrattilità miocardica, determinando una diminuzione del consumo di ossigeno da parte del cuore. Tali effetti consentono di migliorare l'equilibrio tra richiesta e apporto di ossigeno al miocardio ischemico, limitando il carico di lavoro cardiaco e riducendo il rischio di aritmie ventricolari e di ulteriori eventi ischemici^{15,16}. Quando non sono presenti controindicazioni, questi farmaci rappresentano una componente importante della terapia post-infartuale e contribuiscono al miglioramento della prognosi cardiovascolare a lungo termine^{16,57}.

6.2.4 ACE-inibitori e sartani

Gli ACE-inibitori e, nei pazienti che non li tollerano, i sartani, svolgono un ruolo rilevante nella prevenzione del rimodellamento ventricolare conseguente al danno ischemico. Attraverso l'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, tali farmaci favoriscono il controllo della pressione arteriosa e contribuiscono a preservare la funzione ventricolare sinistra^{16,57}. Il loro impiego è associato a una riduzione della mortalità e del rischio di sviluppare insufficienza cardiaca, in particolare nei pazienti con ridotta funzione ventricolare sinistra o con altri fattori di rischio cardiovascolare^{15,16}.

6.2.5 Statine

Le statine costituiscono il trattamento di riferimento per la riduzione del colesterolo LDL nei pazienti con infarto miocardico. Oltre all'effetto ipolipemizzante,

questi farmaci esercitano importanti azioni pleiotropiche, tra cui il miglioramento della funzione endoteliale, la riduzione dell'infiammazione vascolare e la stabilizzazione della placca aterosclerotica⁵⁷. Le attuali raccomandazioni prevedono l'impiego precoce di statine ad alta intensità, poiché la riduzione dei livelli di colesterolo LDL contribuisce a diminuire il rischio di recidive ischemiche e di eventi cardiovascolari futuri^{16,57}.

6.3 Rivascolarizzazione

La rivascolarizzazione rappresenta l'intervento terapeutico fondamentale nell'infarto miocardico acuto, poiché consente di ripristinare il flusso ematico a livello dell'arteria coronaria occlusa e di limitare l'estensione della necrosi miocardica. Il beneficio della riperfusione è strettamente dipendente dalla rapidità con cui viene effettuata; per questo motivo, le attuali strategie terapeutiche mirano a ridurre al minimo il tempo che intercorre tra l'esordio dei sintomi e il trattamento^{16,59}.

6.3.1 Angioplastica

L'**angioplastica coronarica percutanea (PCI)** costituisce il trattamento di scelta nella maggior parte dei pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI). La procedura viene eseguita mediante l'introduzione di un catetere attraverso il sistema arterioso fino a raggiungere il vaso coronarico responsabile dell'occlusione. Successivamente, l'arteria viene dilatata mediante un palloncino e, nella maggior parte dei casi, viene posizionato uno stent coronarico per mantenere il lume vasale pervio^{16,59}. L'introduzione della PCI primaria ha modificato profondamente la prognosi dell'infarto miocardico, determinando una significativa riduzione della mortalità, del rischio di reinfarto e delle complicanze ischemiche rispetto alla trombolisi farmacologica. Per tale motivo, essa rappresenta attualmente la strategia di riperfusione raccomandata quando può essere effettuata in tempi appropriati presso centri specializzati^{16,59}. Oltre al trattamento della lesione responsabile dell'infarto, le evidenze più recenti hanno dimostrato il beneficio della rivascolarizzazione completa nei pazienti con malattia coronarica multivasale. In tali casi, il trattamento delle stenosi coronariche significative non direttamente coinvolte nell'evento acuto può contribuire a ridurre il rischio di successivi eventi cardiovascolari e di nuove procedure di rivascolarizzazione⁵⁸.

6.3.2 Bypass

Il **bypass aorto-coronarico (CABG)** è una procedura cardiocirurgica che consente di ripristinare l'irrorazione del miocardio mediante la creazione di un percorso alternativo al tratto coronarico ostruito. L'intervento viene realizzato utilizzando segmenti vascolari autologhi, generalmente l'arteria mammaria interna e/o segmenti della vena safena, che vengono anastomizzati a monte e a valle dell'ostruzione coronarica¹⁶. Sebbene nell'infarto miocardico acuto l'angioplastica rappresenti la modalità di rivascolarizzazione più frequentemente impiegata, il bypass mantiene un ruolo importante in specifiche condizioni cliniche, quali la presenza di malattia coronarica multivasale complessa, il coinvolgimento del tronco comune della coronaria sinistra o situazioni nelle quali il trattamento percutaneo non sia tecnicamente realizzabile o non garantisca una rivascolarizzazione adeguata^{16,61}. Nei pazienti opportunamente selezionati, il bypass può assicurare una rivascolarizzazione più completa e duratura, contribuendo a migliorare la prognosi e a ridurre il rischio di futuri eventi cardiovascolari^{16,58,61}.

6.4 Prevenzione secondaria

La prevenzione secondaria rappresenta una componente essenziale della gestione del paziente dopo un infarto miocardico, poiché mira a ridurre il rischio di recidive ischemiche, rallentare la progressione della malattia aterosclerotica e migliorare la prognosi a lungo termine. Nonostante i notevoli progressi ottenuti nel trattamento della fase acuta, il rischio cardiovascolare residuo rimane elevato, rendendo necessario un approccio integrato basato sia su interventi farmacologici sia sulla modifica dei fattori di rischio cardiovascolare⁵⁷. Le misure non farmacologiche comprendono innanzitutto la cessazione del fumo di sigaretta, l'adozione di un'alimentazione equilibrata, il controllo del peso corporeo e la pratica regolare di attività fisica. Tali interventi contribuiscono a migliorare il profilo cardiovascolare globale e a ridurre il rischio di nuovi eventi coronarici⁵⁷. Accanto alle modifiche dello stile di vita, risulta fondamentale il mantenimento della terapia farmacologica raccomandata, che generalmente include antiaggreganti, statine, beta-bloccanti e farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina-aldosterone. L'aderenza terapeutica rappresenta infatti uno degli elementi più importanti per il successo della prevenzione secondaria e per la riduzione della mortalità cardiovascolare^{16,57}. Un ruolo rilevante è inoltre svolto dai programmi di riabilitazione

cardiaca, che integrano esercizio fisico controllato, educazione sanitaria e supporto psicologico. Questi percorsi favoriscono il recupero funzionale del paziente, migliorano la qualità di vita e contribuiscono a una migliore gestione dei fattori di rischio cardiovascolare nel lungo periodo⁵⁷. La prevenzione secondaria deve pertanto essere considerata parte integrante del trattamento dell'infarto miocardico e richiede un monitoraggio continuo e una stretta collaborazione tra paziente e professionisti sanitari al fine di garantire il mantenimento dei benefici ottenuti con le terapie acute e di ridurre il rischio di futuri eventi cardiovascolari^{16,57}.

6.5 Trattamento dell'infarto nei paesi in via di sviluppo

Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte a livello mondiale e il loro impatto è particolarmente rilevante nei Paesi a basso e medio reddito, dove si concentra una quota crescente del carico globale di malattia cardiovascolare⁶⁰. In tali contesti, la gestione dell'infarto miocardico acuto risulta spesso condizionata dalla limitata disponibilità di risorse economiche, tecnologiche e organizzative, che possono compromettere l'accesso tempestivo alle cure e l'applicazione delle raccomandazioni previste dalle linee guida internazionali⁵⁶. Uno dei principali ostacoli è rappresentato dal ritardo nell'accesso all'assistenza sanitaria. In molti casi, i pazienti raggiungono l'ospedale diverse ore dopo l'insorgenza dei sintomi, riducendo così l'efficacia delle strategie di riperfusione e aumentando il rischio di complicanze e mortalità. Le cause di tali ritardi comprendono fattori socioeconomici, difficoltà nei trasporti, limitata disponibilità dei servizi di emergenza e scarsa conoscenza dei sintomi dell'infarto da parte della popolazione⁵⁶. Nei sistemi sanitari con risorse limitate, inoltre, l'accesso all'angioplastica coronarica primaria può risultare insufficiente a causa della carenza di laboratori di emodinamica e di personale specializzato; per questo motivo, la terapia fibrinolitica continua a rappresentare una fondamentale strategia di riperfusione per i pazienti con STEMI^{56,59}. L'assistenza ospedaliera si basa prevalentemente sulla terapia farmacologica, con ampio impiego di antiaggreganti piastrinici, anticoagulanti, beta-bloccanti, ACE-inibitori e statine. Tuttavia, altri aspetti raccomandati dalle linee guida, quali la stratificazione del rischio, la pianificazione della dimissione e l'approccio multidisciplinare, possono risultare meno applicabili a causa delle limitazioni organizzative e dell'elevato carico assistenziale⁵⁶. Particolare attenzione dovrebbe essere rivolta alla prevenzione secondaria e alla riabilitazione cardiaca, interventi che hanno

dimostrato di ridurre il rischio di recidive cardiovascolari e migliorare la qualità di vita dei pazienti dopo un infarto miocardico⁵⁷. Nonostante tali benefici, nei Paesi a basso e medio reddito questi programmi risultano spesso poco diffusi o non adeguatamente integrati nei percorsi assistenziali⁵⁶. Il miglioramento della gestione dell'infarto miocardico nei Paesi in via di sviluppo richiede pertanto interventi mirati al potenziamento delle reti di emergenza cardiovascolare, all'ampliamento dell'accesso alle terapie di riperfusione e alla promozione di programmi strutturati di prevenzione secondaria. Tali strategie potrebbero contribuire a ridurre in modo significativo la mortalità e la disabilità associate alla malattia cardiovascolare, migliorando al contempo l'efficienza dei sistemi sanitari e la qualità dell'assistenza^{56,60}.

CAPITOLO 7: Le cardiopatie in età pediatrica

Le cardiopatie in età pediatrica comprendono un ampio gruppo di patologie cardiovascolari che possono essere presenti fin dalla nascita oppure manifestarsi durante l'infanzia e l'adolescenza. Tra queste, le cardiopatie congenite rappresentano la categoria più frequente e sono definite come anomalie strutturali del cuore e dei grandi vasi originate durante lo sviluppo embrionale. Esse costituiscono una delle principali cause di morbidità e mortalità in questa fascia di popolazione richiedono spesso un approccio diagnostico e terapeutico multidisciplinare⁶². Negli ultimi decenni, i progressi compiuti nell'ambito della diagnosi prenatale, della cardiologia interventistica, della cardiocirurgia e dell'assistenza specialistica hanno determinato un significativo miglioramento della sopravvivenza dei pazienti. Attualmente, la maggior parte dei bambini con tali patologie raggiunge l'età adulta, rendendo sempre più cruciali il follow-up a lungo termine e la continuità delle cure nel corso della vita^{62,65}. Accanto alle forme congenite, alcune patologie acquisite, come la malattia di Kawasaki, possono determinare un importante coinvolgimento cardiovascolare e rappresentano una causa rilevante di cardiopatia nell'infanzia. La conoscenza dei principali aspetti fisiopatologici, clinici e diagnostici di queste condizioni risulta pertanto fondamentale per garantire un'identificazione precoce e una gestione adeguata dei pazienti^{63,64}.

7.1 Sviluppo cardiovascolare fetale e adattamento neonatale

7.1.1 Embriogenesi cardiaca

Il cuore è uno dei primi organi a svilupparsi durante la vita embrionale. L'embriogenesi cardiaca è un processo complesso e finemente regolato che trasforma una struttura tubulare primitiva in un organo costituito da quattro camere e due distinti tratti di efflusso. Tale sviluppo dipende dall'interazione coordinata di numerosi fattori genetici e molecolari che controllano la proliferazione, la migrazione e la differenziazione cellulare⁶². Alterazioni di questi meccanismi possono compromettere la normale formazione delle strutture cardiache e determinare la comparsa di cardiopatie congenite. L'eziologia è multifattoriale e coinvolge sia componenti genetiche sia fattori ambientali. Tra questi ultimi, sono stati associati ad un aumento del rischio il fumo materno, il

consumo di alcol durante la gravidanza e altre condizioni in grado di interferire con il corretto sviluppo cardiovascolare fetale⁶².

7.1.2 Circolazione fetale e transizione alla circolazione neonatale

Durante la vita intrauterina, la circolazione fetale presenta caratteristiche peculiari che consentono di garantire l'ossigenazione dei tessuti senza il coinvolgimento funzionale dei polmoni. L'ossigeno viene infatti fornito dalla placenta e solo una minima quota della gittata cardiaca raggiunge il circolo polmonare. A tale scopo sono presenti specifiche comunicazioni fisiologiche, tra cui il forame ovale e il dotto arterioso, che permettono al sangue di bypassare i polmoni non ancora espansi^{62,63}. Con la nascita e l'inizio della respirazione si verificano profonde modificazioni emodinamiche. L'espansione polmonare determina una marcata riduzione delle resistenze vascolari polmonari e un conseguente aumento del flusso ematico verso i polmoni. Contestualmente si assiste alla chiusura funzionale del forame ovale e del dotto arterioso, con la progressiva instaurazione della circolazione tipica dell'età postnatale. L'adattamento neonatale rappresenta una fase critica, poiché eventuali alterazioni di questi processi possono causare la manifestazione clinica di anomalie latenti, in particolare quelle definite cardiopatie congenite critiche o dotto-dipendenti^{62,63}.

7.2 Cardiopatie congenite

Le cardiopatie congenite costituiscono il gruppo più frequente di malformazioni alla nascita e sono caratterizzate da anomalie strutturali del cuore e dei grandi vasi presenti fin dal momento del parto. La loro prevalenza è pari a circa l'1% dei nati vivi, sebbene l'incidenza possa variare in relazione all'area geografica e ai criteri diagnostici utilizzati. L'eziologia è multifattoriale e coinvolge l'interazione tra predisposizione genetica e fattori ambientali che agiscono durante lo sviluppo embrionale. Le alterazioni anatomiche possono determinare modificazioni del flusso ematico e dell'emodinamica cardiovascolare, con manifestazioni cliniche e gravità estremamente variabili^{62,65}. Tra le forme più comuni figurano i difetti dei setti cardiaci, il dotto arterioso pervio e alcune malformazioni complesse che interessano le grandi arterie e i tratti di efflusso ventricolari⁶².

7.2.1 Difetto del setto interatriale

Il difetto del setto interatriale (DIA) consiste nella presenza di una comunicazione anomala tra le due camere atriali dovuta a un'incompleta formazione del setto stesso. Nella maggior parte dei casi, il sangue fluisce dall'atrio sinistro a quello destro, determinando un sovraccarico di volume delle sezioni cardiache destre e un aumento del flusso polmonare. Le forme di piccole dimensioni possono rimanere asintomatiche per molti anni, mentre i difetti più estesi possono causare dispnea e affaticamento, oltre a predisporre a complicanze cardiovascolari nel lungo periodo⁶².

7.2.2 Difetto del setto interventricolare

Il difetto del setto interventricolare (DIV) è la cardiopatia congenita più frequente e consiste nella presenza di una comunicazione tra i due ventricoli. L'entità dello shunt dipende dalle dimensioni del difetto e dalle resistenze vascolari polmonari. I difetti di piccole dimensioni possono chiudersi spontaneamente, mentre quelli più ampi determinano un importante sovraccarico emodinamico con possibile sviluppo di insufficienza cardiaca, ipertensione polmonare e ritardo della crescita nei casi più severi⁶².

7.2.3 Dotto arterioso pervio

Il dotto arterioso è una struttura fisiologica della circolazione fetale che mette in comunicazione l'arteria polmonare con l'aorta. Dopo la nascita esso va incontro a chiusura funzionale e successivamente, anatomica. Quando tale processo non si verifica, persiste una comunicazione tra i due vasi che determina uno shunt sinistro-destro e un conseguente aumento del flusso polmonare. Le manifestazioni cliniche dipendono dalle dimensioni del dotto e possono variare dall'assenza di sintomi fino all'insufficienza cardiaca nei casi più significativi⁶².

7.2.4 Tetralogia di Fallot

La tetralogia di Fallot rappresenta la più comune cardiopatia congenita cianogena ed è caratterizzata dall'associazione di quattro anomalie anatomiche: difetto del setto interventricolare, stenosi del tratto di efflusso del ventricolo destro, aorta a cavaliere e ipertrofia ventricolare destra. Tali alterazioni determinano una riduzione del flusso

polmonare e il passaggio di sangue deossigenato nella circolazione sistemica, causando cianosi di grado variabile. Il trattamento è prevalentemente chirurgico e consente oggi di ottenere risultati a lungo termine generalmente favorevoli⁶².

7.2.5 Coartazione dell'aorta

La coartazione dell'aorta consiste in un restringimento localizzato del lume aortico, generalmente situato in prossimità dell'inserzione del dotto arterioso. Questa anomalia provoca un ostacolo al flusso ematico sistemico, con aumento della pressione arteriosa a monte della stenosi e ridotta perfusione dei distretti corporei a valle. Nei casi più gravi, la sintomatologia può comparire già nel periodo neonatale, mentre le forme meno severe possono essere diagnosticate più tardivamente durante l'infanzia o l'adolescenza⁶².

7.2.6 Trasposizione delle grandi arterie

La trasposizione delle grandi arterie è una grave cardiopatia congenita caratterizzata dall'origine dell'aorta dal ventricolo destro e dell'arteria polmonare dal ventricolo sinistro. Questa anomalia determina la formazione di due circoli ematici paralleli anziché in serie, compromettendo l'ossigenazione sistemica. La sopravvivenza del neonato dipende dalla presenza di comunicazioni che consentano il mescolamento del sangue, come il forame ovale, il dotto arterioso pervio o un difetto del setto interventricolare. La correzione chirurgica precoce rappresenta il trattamento di scelta⁶².

7.3 Diagnosi e screening

La diagnosi precoce delle cardiopatie congenite riveste un ruolo fondamentale nel migliorare la prognosi e ridurre il rischio di complicanze. Negli ultimi anni, i progressi delle tecniche strumentali hanno consentito di identificare un numero crescente di anomalie cardiovascolari già durante la gravidanza, favorendo una migliore pianificazione dell'assistenza neonatale e degli eventuali interventi terapeutici^{62,63}. La diagnosi prenatale si basa principalmente sull'ecografia ostetrica e sull'ecocardiografia fetale, metodica che permette una valutazione dettagliata dell'anatomia e della funzione cardiaca del feto. Il riconoscimento precoce delle cardiopatie congenite critiche consente di programmare il parto presso centri specializzati e di garantire un trattamento tempestivo nelle prime ore di vita, migliorando gli esiti clinici⁶³. Dopo la nascita, lo

screening neonatale rappresenta uno strumento essenziale per il riconoscimento delle forme più gravi non individuate in epoca prenatale. In particolare, la pulsossimetria si è dimostrata utile nell'individuazione delle cardiopatie congenite critiche associate a ipossiemia. L'inquadramento clinico viene successivamente completato mediante esame obiettivo, elettrocardiogramma ed ecocardiografia, che costituisce la metodica di riferimento per la conferma diagnostica e la definizione anatomica della malformazione^{62,63}.

7.4 Manifestazioni cliniche delle cardiopatie pediatriche

Le manifestazioni cliniche delle cardiopatie pediatriche sono estremamente variabili e dipendono dal tipo di difetto anatomico, dalla sua gravità e dall'età del paziente. Alcune di queste condizioni possono rimanere asintomatiche per lungo tempo, mentre altre si manifestano precocemente con segni e sintomi di compromissione cardiovascolare^{62,63}. La **cianosi** rappresenta uno dei segni clinici più caratteristici delle anomalie congenite associate a ridotta ossigenazione del sangue arterioso, manifestandosi con una colorazione bluastra della cute e delle mucose. Un altro reperto frequente è rappresentato dai soffi cardiaci, rilevabili all'auscultazione e spesso indicativi della presenza di anomalie del flusso ematico intracardiaco o vascolare⁶². Tra i sintomi che possono condurre alla valutazione cardiologica rientrano anche il dolore toracico, la sincope e le alterazioni del ritmo cardiaco. Sebbene nella popolazione pediatrica il **dolore toracico** abbia nella maggior parte dei casi un'origine non cardiaca, la sua presenza richiede un'adeguata valutazione clinica per escludere patologie cardiovascolari sottostanti. Analogamente, **episodi sincopali** e **aritmie** possono costituire il segno di malattie cardiache che necessitano di ulteriori approfondimenti diagnostici⁶³. Nei lattanti e nei bambini più piccoli possono inoltre comparire manifestazioni aspecifiche quali difficoltà alimentari, scarso accrescimento, tachipnea, facile affaticabilità e segni di insufficienza cardiaca, soprattutto nelle forme caratterizzate da importanti alterazioni emodinamiche⁶².

7.5 Malattia di Kawasaki

La malattia di Kawasaki è una vasculite sistemica acuta che interessa prevalentemente i bambini di età inferiore ai cinque anni e rappresenta la principale causa di cardiopatia acquisita nei Paesi sviluppati. Sebbene l'eziologia non sia ancora

completamente chiarita, si ritiene che la patologia derivi da una risposta immunitaria anomala in soggetti geneticamente predisposti in seguito all'esposizione a fattori ambientali o infettivi⁶⁴. Dal punto di vista clinico, il quadro è caratterizzato da febbre persistente associata a manifestazioni mucocutanee, tra cui congiuntivite bilaterale non purulenta, alterazioni delle labbra e della mucosa orale, esantema polimorfo, linfadenopatia cervicale ed eritema delle estremità. La diagnosi è prevalentemente clinica e richiede un riconoscimento tempestivo al fine di ridurre il rischio di complicanze cardiovascolari⁶⁴. L'aspetto di maggiore rilevanza è rappresentato dal possibile coinvolgimento delle arterie coronarie, che può determinare la formazione di aneurismi vascolari, trombosi e, nei casi più gravi, ischemia miocardica. In assenza di trattamento, il rischio di anomalie a carico di tali vasi risulta significativamente più elevato. La terapia si basa principalmente sulla somministrazione precoce di immunoglobuline per via endovenosa associate ad acido acetilsalicilico, strategia che ha consentito una marcata riduzione delle complicanze cardiache⁶⁴. La prognosi dipende principalmente dall'entità dell'interessamento coronarico. La maggior parte dei pazienti guarisce senza sequele permanenti, mentre i soggetti che sviluppano aneurismi coronarici necessitano di un monitoraggio clinico prolungato e di un follow-up specialistico nel lungo termine⁶⁴.

7.6 Prognosi e prospettive future

Negli ultimi decenni, i progressi nella diagnosi precoce, nelle tecniche cardiocirurgiche, nella cardiologia interventistica e nella gestione multidisciplinare hanno determinato un significativo miglioramento della sopravvivenza dei pazienti affetti da cardiopatie congenite. Attualmente, la maggior parte dei bambini con tali patologie raggiunge l'età adulta, trasformando molte di queste condizioni da patologia frequentemente letali a malattie croniche che richiedono assistenza specialistica continuativa^{62,65}. Nonostante i risultati ottenuti, numerosi pazienti necessitano di controlli periodici e, in alcuni casi, di ulteriori procedure terapeutiche nel corso della vita. Per questo motivo, la transizione dall'assistenza pediatrica a quella dell'adulto rappresenta una fase particolarmente delicata, che richiede un adeguato coordinamento tra le diverse figure professionali coinvolte⁶⁵. Le prospettive future della cardiologia pediatrica sono orientate verso lo sviluppo di strategie diagnostiche sempre più precoci e personalizzate, l'identificazione di nuovi biomarcatori, il miglioramento delle tecniche interventistiche e chirurgiche e una maggiore integrazione tra ricerca clinica e medicina di precisione. Tali

innovazioni potranno contribuire a migliorare ulteriormente la qualità di vita e gli esiti a lungo termine dei pazienti con cardiopatie congenite^{62,65}.

CAPITOLO 8: Ruolo del farmacista nella gestione del paziente cardiovascolare

8.1 Educazione sanitaria e prevenzione cardiovascolare

L'educazione sanitaria rappresenta uno degli strumenti più efficaci per la prevenzione cardiovascolare e per la riduzione del rischio di eventi cardiaci ricorrenti. In questo contesto, il farmacista svolge un ruolo sempre più rilevante grazie alla sua accessibilità sul territorio e alla frequenza dei contatti con la popolazione. Attraverso attività di informazione e sensibilizzazione, egli contribuisce a promuovere comportamenti salutari, favorendo la conoscenza dei principali fattori di rischio correlati, quali fumo di sigaretta, sedentarietà, alimentazione non equilibrata, ipertensione arteriosa, dislipidemia e diabete mellito^{66,67}. L'intervento educativo di questa figura professionale non si limita alla semplice trasmissione di informazioni, ma comprende anche il supporto al paziente nell'adozione e nel mantenimento di corretti stili di vita. La promozione dell'attività fisica regolare, il controllo del peso corporeo, la riduzione del consumo di sale e l'adesione a un'alimentazione equilibrata rappresentano elementi fondamentali della prevenzione cardiovascolare secondaria, contribuendo alla riduzione del rischio di nuovi eventi ischemici⁶⁷. Diversi studi hanno evidenziato come il coinvolgimento del farmacista nei programmi di prevenzione e riabilitazione cardiologica possa determinare un miglior controllo dei fattori di rischio modificabili e un miglioramento degli esiti clinici a lungo termine, contribuendo a rafforzare le attività di prevenzione e favorendo una maggiore consapevolezza della popolazione riguardo alla tutela della salute cardiovascolare^{66,67}.

8.2 Counseling farmacologico e promozione dell'aderenza terapeutica

Il counseling farmacologico rappresenta una delle principali attività professionali del farmacista nella gestione del paziente cardiovascolare. Tale intervento è finalizzato a garantire un uso corretto e sicuro dei medicinali, migliorando la comprensione della terapia prescritta e favorendo l'aderenza terapeutica. Quest'ultima riveste un ruolo fondamentale nei pazienti affetti da patologie cardiovascolari, poiché la mancata

assunzione dei farmaci prescritti è associata a un aumento del rischio di ospedalizzazione, recidive ed eventi cardiovascolari maggiori^{66,67}. Il farmacista fornisce informazioni riguardanti modalità di assunzione, dosaggi, possibili effetti indesiderati, interazioni farmacologiche e importanza della continuità delle cure. Attraverso il dialogo con il paziente è inoltre possibile identificare eventuali difficoltà che potrebbero compromettere l'aderenza, come la complessità dello schema terapeutico, la comparsa di effetti collaterali o una scarsa comprensione delle finalità del trattamento⁶⁶. Le evidenze disponibili mostrano che gli interventi di counseling e follow-up condotti dal farmacista possono migliorare significativamente l'aderenza ai trattamenti prescritti e contribuire a un migliore controllo dei parametri clinici. In particolare, l'educazione terapeutica e il monitoraggio periodico favoriscono una maggiore partecipazione del paziente alla gestione della propria condizione clinica, con effetti positivi sia sugli esiti di salute sia sulla qualità di vita^{66,67}.

8.3 Monitoraggio dei fattori di rischio cardiovascolare

Il monitoraggio dei fattori di rischio cardiovascolare rappresenta un'attività essenziale nella prevenzione delle malattie cardiovascolari e nella gestione dei pazienti con precedenti eventi cardiaci. Grazie alla sua presenza sul territorio, il farmacista può contribuire all'identificazione precoce di condizioni associate a un aumento del rischio cardiovascolare e supportare il paziente nel controllo dei principali parametri clinici^{66,67}. Tra i fattori maggiormente monitorati rientrano la pressione arteriosa, i livelli di colesterolo, il controllo glicemico e il peso corporeo. La valutazione periodica di tali parametri consente di individuare eventuali alterazioni e di indirizzare tempestivamente il paziente al medico curante per ulteriori approfondimenti diagnostici o per un'eventuale revisione del trattamento⁶⁶. L'attività di monitoraggio assume particolare rilevanza nei pazienti con anamnesi positiva per infarto miocardico o altre patologie cardiovascolari. Studi condotti in questo ambito hanno dimostrato che programmi di follow-up dedicati possono favorire un migliore raggiungimento degli obiettivi terapeutici relativi ai livelli di colesterolo LDL e al controllo glicemico, contribuendo a una più efficace gestione del rischio cardiovascolare residuo⁶⁶. Inoltre, il monitoraggio continuo di tali elementi si inserisce all'interno di un approccio multidisciplinare volto a prevenire recidive e complicanze, migliorando la qualità dell'assistenza e la continuità delle cure⁶⁷.

8.4 Elettrocardiogramma in farmacia

L'introduzione dell'elettrocardiogramma (ECG) nell'ambito della Farmacia dei Servizi rappresenta una delle più significative innovazioni degli ultimi anni nel settore dell'assistenza territoriale. Grazie all'impiego delle tecnologie digitali e dei sistemi di telemedicina, la farmacia ha progressivamente ampliato il proprio ruolo, affiancando alle tradizionali attività di dispensazione dei medicinali l'erogazione di prestazioni sanitarie finalizzate alla prevenzione, al monitoraggio e all'identificazione precoce di condizioni patologiche⁶⁸. In tale contesto, l'ECG eseguito in farmacia consente ai cittadini di accedere in maniera semplice e rapida a un esame ampiamente utilizzato nella valutazione della salute cardiovascolare. Pur non sostituendo la visita specialistica né gli approfondimenti diagnostici ospedalieri, questo servizio contribuisce a migliorare l'accessibilità alle prestazioni sanitarie e a rafforzare il collegamento tra assistenza territoriale e specialistica⁶⁸.

8.4.1 Diffusione dei servizi di telecardiologia sul territorio

Lo sviluppo della telecardiologia ha favorito una crescente diffusione dei servizi diagnostici cardiovascolari nell'ambito dell'assistenza territoriale. L'integrazione tra dispositivi di rilevazione digitali e piattaforme di telemedicina ha infatti reso possibile l'esecuzione dell'elettrocardiogramma direttamente in farmacia, con successiva trasmissione dei dati a centri specializzati per la refertazione^{68,71}.

La diffusione di tali servizi risponde alla necessità di rendere più accessibili le prestazioni diagnostiche, soprattutto in una popolazione caratterizzata da un progressivo invecchiamento e da una crescente prevalenza di patologie cardiovascolari croniche. In questo scenario la farmacia territoriale assume il ruolo di presidio sanitario di prossimità, capace di facilitare l'accesso agli esami di primo livello e di contribuire al rafforzamento dell'assistenza locale⁶⁸. Le evidenze disponibili confermano la fattibilità dell'erogazione di programmi di screening del rischio cardiovascolare nelle farmacie territoriali. È stato infatti dimostrato che tali servizi possono contribuire all'identificazione precoce di soggetti con sospette alterazioni del ritmo cardiaco, favorendo il successivo invio al medico per gli opportuni approfondimenti diagnostici⁷⁰.

8.4.2 Esecuzione dell'ECG in farmacia

L'esecuzione dell'ECG in farmacia avviene secondo procedure standardizzate che garantiscono qualità, sicurezza e riservatezza del servizio. Dopo la raccolta delle informazioni necessarie e l'acquisizione del consenso del paziente, l'esame viene generalmente eseguito in un ambiente dedicato, predisposto in modo da garantire la privacy dell'utente e la corretta acquisizione del tracciato⁷⁰. Una volta predisposta la strumentazione necessaria e completata la registrazione, i dati vengono verificati dal farmacista e successivamente trasmessi ai centri di tele-refertazione secondo le procedure previste dal servizio^{68,71}. Il ruolo del farmacista consiste nell'assicurare la corretta esecuzione tecnica dell'esame e nella gestione del percorso organizzativo che consente la successiva valutazione specialistica. L'acquisizione del tracciato deve infatti avvenire in condizioni idonee a garantire l'affidabilità del risultato e la qualità dei dati trasmessi⁷⁰. La possibilità di effettuare l'ECG direttamente in farmacia rappresenta un'importante opportunità soprattutto per soggetti anziani, pazienti cronici e persone che incontrano maggiori difficoltà nell'accesso ai servizi specialistici. In questi casi la farmacia contribuisce a semplificare il percorso assistenziale e a favorire una maggiore tempestività nell'esecuzione degli accertamenti cardiovascolari^{70,71}.

8.4.3 Telemedicina e refertazione a distanza

L'efficacia dell'ECG in farmacia è strettamente legata all'integrazione con i sistemi di telemedicina. Secondo le Linee di indirizzo nazionali del Ministero della Salute, la telemedicina costituisce uno strumento in grado di migliorare l'accessibilità alle cure, promuovere la continuità assistenziale e favorire l'integrazione tra i diversi livelli del sistema sanitario⁶⁸. Una volta acquisito, il tracciato elettrocardiografico viene trasmesso mediante piattaforme informatiche dedicate a centri di tele-refertazione o a specialisti cardiologi qualificati. Successivamente il referto viene reso disponibile al paziente in tempi generalmente brevi, consentendo una valutazione specialistica senza la necessità di recarsi immediatamente presso strutture ospedaliere o ambulatoriali^{68,71}. La telemedicina permette di coniugare la prossimità della farmacia con le competenze dello specialista, garantendo una valutazione qualificata del tracciato elettrocardiografico e favorendo una maggiore tempestività nell'individuazione di eventuali anomalie clinicamente rilevanti⁶⁸.

8.4.4 Ruolo del farmacista nell'identificazione precoce delle alterazioni cardiovascolari

Uno degli aspetti di maggiore interesse dell'ECG in farmacia riguarda il contributo che il farmacista può offrire nell'identificazione precoce di possibili alterazioni cardiovascolari. Pur non formulando diagnosi cliniche né interpretando ufficialmente il tracciato, il farmacista può individuare soggetti che necessitano di ulteriori approfondimenti diagnostici o di una valutazione specialistica⁶⁹. La frequente interazione con la popolazione consente infatti di intercettare persone con fattori di rischio cardiovascolare, sintomi sospetti o condizioni cliniche che potrebbero beneficiare di una valutazione più approfondita. In questo contesto l'esame rappresenta uno strumento utile per facilitare l'accesso ai percorsi diagnostici e favorire un intervento più tempestivo⁶⁹. Particolarmente significativa risulta l'esperienza maturata nell'ambito dello screening della fibrillazione atriale, una delle aritmie più frequenti nella popolazione adulta e spesso responsabile di complicanze tromboemboliche e ictus ischemico. Uno studio condotto in farmacie territoriali spagnole su soggetti di età pari o superiore a 55 anni con fattori di rischio cardiovascolare ha dimostrato che l'impiego di dispositivi ECG portatili ha consentito di individuare numerosi casi sospetti e di diagnosticare successivamente nuovi casi di tale patologia mediante conferma specialistica⁶⁹. Questi risultati evidenziano come la farmacia possa contribuire concretamente alle strategie di prevenzione cardiovascolare e alla diagnosi precoce di condizioni spesso sottodiagnosticate, favorendo il tempestivo avvio dei successivi percorsi assistenziali^{69,70}.

8.4.5 Limiti e criticità del servizio

Nonostante i numerosi vantaggi, l'ECG in farmacia presenta alcune limitazioni che devono essere attentamente considerate. In primo luogo, tale prestazione non sostituisce la visita cardiologica né gli approfondimenti diagnostici specialistici, ma rappresenta uno strumento complementare finalizzato a facilitare l'accesso ai servizi sanitari e a supportare le attività di prevenzione e monitoraggio⁶⁸. L'efficacia del servizio dipende inoltre dalla qualità tecnica del tracciato acquisito, dall'affidabilità delle piattaforme informatiche utilizzate e dalla corretta integrazione tra farmacia, centri di refertazione e professionisti sanitari coinvolti⁶⁸. Occorre inoltre considerare che un esito apparentemente normale non consente di escludere con certezza tutte le patologie cardiovascolari, mentre eventuali

alterazioni richiedono spesso ulteriori accertamenti per una corretta definizione diagnostica. Per tale motivo risulta fondamentale garantire un adeguato raccordo con il medico di medicina generale e con lo specialista cardiologo^{68,69}. Infine, la qualità del servizio dipende dalla formazione degli operatori, dall'adozione di procedure standardizzate e da una chiara definizione delle competenze professionali coinvolte. Solo attraverso una corretta integrazione con il sistema sanitario è possibile valorizzare pienamente il potenziale dell'ECG in farmacia quale strumento di supporto alla prevenzione cardiovascolare e alla sanità territoriale⁶⁸.

8.5 Collaborazione interdisciplinare e continuità assistenziale

La gestione del paziente cardiovascolare richiede un approccio multidisciplinare che coinvolga diverse figure professionali, ciascuna con competenze specifiche e complementari. In questo contesto, il farmacista rappresenta un importante punto di raccordo tra il paziente e gli altri professionisti sanitari, contribuendo a favorire la continuità assistenziale e a migliorare il coordinamento delle cure^{66,67}. La crescente complessità del percorso diagnostico-terapeutico e l'elevata prevalenza delle patologie cardiovascolari rendono infatti necessaria una stretta collaborazione tra farmacista, medico di medicina generale, cardiologo, infermiere e altri operatori sanitari coinvolti nella presa in carico del paziente. Tale sinergia consente di garantire una gestione più efficace della terapia farmacologica, un migliore monitoraggio dei fattori di rischio e una maggiore tempestività nell'identificazione di eventuali problematiche cliniche⁶⁷. Nell'ambito della prevenzione secondaria, il farmacista può contribuire al raggiungimento degli obiettivi terapeutici attraverso attività di educazione sanitaria, counseling mirato e monitoraggio dell'aderenza al trattamento, fornendo al contempo un supporto costante all'assistito nel percorso di cura^{66,67}. La sua presenza sul territorio e la frequenza dei contatti con la popolazione favoriscono inoltre l'individuazione precoce di criticità che possono richiedere l'intervento del medico o dello specialista. L'integrazione dei servizi di telemedicina e l'espansione della Farmacia dei Servizi hanno ulteriormente rafforzato il ruolo del farmacista all'interno della rete sanitaria. La possibilità di collaborare con centri specialistici attraverso sistemi di tele-refertazione e di indirizzare tempestivamente il paziente verso i livelli assistenziali più appropriati contribuisce infatti a rendere più efficiente il percorso diagnostico-terapeutico e a migliorare la qualità complessiva dell'assistenza⁶⁸. La collaborazione interdisciplinare e la continuità assistenziale

rappresentano pertanto elementi fondamentali per garantire una presa in carico efficace del paziente cardiovascolare, favorendo l'integrazione tra i diversi professionisti sanitari e contribuendo al miglioramento degli esiti clinici e della qualità di vita^{66,68}.

CAPITOLO 9: Prospettive future e innovazioni nella gestione dell'infarto miocardico

Negli ultimi anni, la ricerca cardiovascolare ha compiuto notevoli progressi nella comprensione dei meccanismi fisiopatologici dell'infarto miocardico e nello sviluppo di nuove strategie diagnostiche e terapeutiche. Sebbene i miglioramenti ottenuti nella prevenzione, nella diagnosi precoce e nei trattamenti abbiano contribuito a ridurre significativamente la mortalità associata alla malattia, tale evento acuto continua a rappresentare una delle principali cause di morte e disabilità a livello mondiale. In questo contesto, l'identificazione di nuovi biomarcatori, lo sviluppo di terapie innovative e l'impiego di tecnologie avanzate stanno aprendo nuove prospettive per una gestione sempre più efficace e personalizzata del paziente cardiovascolare. Parallelamente, l'integrazione di approcci basati sulla medicina di precisione e sull'intelligenza artificiale potrebbe consentire in futuro una migliore stratificazione del rischio, una maggiore accuratezza diagnostica e trattamenti sempre più mirati alle caratteristiche biologiche del singolo individuo^{54,72-77}.

9.1 Nuovi biomarcatori cardiovascolari infiammatori e metabolici emergenti

L'infiammazione e le alterazioni metaboliche svolgono un ruolo fondamentale nello sviluppo e nella progressione delle patologie a carico del cuore. Per questo motivo, negli ultimi anni la ricerca si è concentrata sull'identificazione di biomarcatori in grado di fornire informazioni aggiuntive rispetto ai tradizionali indicatori di danno miocardico, contribuendo alla stratificazione prognostica e alla valutazione del rischio ischemico residuo^{72,73}. Tra i biomarcatori maggiormente studiati figura la **proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP)**, un indicatore sistemico di infiammazione associato a un aumentato rischio di eventi cardiovascolari. Valori persistentemente elevati di hs-CRP sono stati correlati alla presenza di un'infiammazione residua che può persistere anche nei pazienti sottoposti a un adeguato controllo dei fattori di rischio tradizionali, contribuendo alla progressione della malattia aterosclerotica⁷³. Un altro biomarcatore di interesse è rappresentato dall'**interleuchina-6 (IL-6)**, una citochina proinfiammatoria coinvolta

nella regolazione della risposta immunitaria e nei processi di aterogenesi. Numerosi studi hanno evidenziato come concentrazioni elevate di IL-6 siano associate a un aumento del rischio di eventi cardiovascolari maggiori e possano riflettere l'attivazione delle vie infiammatorie coinvolte nel danno vascolare⁷³. Tra i marcatori correlati allo stress ossidativo assume particolare rilevanza la **mieloperossidasi (MPO)**, un enzima rilasciato prevalentemente dai neutrofili attivati. La MPO contribuisce all'ossidazione delle lipoproteine a bassa densità, alla disfunzione endoteliale e all'instabilità della placca aterosclerotica, meccanismi che favoriscono l'insorgenza delle sindromi coronariche acute⁷³. Particolare attenzione è inoltre rivolta al **Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15)**, una proteina appartenente alla superfamiglia del *transforming growth factor-β*, la cui espressione aumenta in risposta a condizioni di infiammazione, ischemia e stress cellulare. Livelli elevati di GDF-15 sono stati associati a una prognosi meno favorevole nei pazienti affetti da patologie cardiovascolari e potrebbero fornire informazioni utili nella stratificazione del rischio⁷². Tra i biomarcatori metabolici emergenti merita infine una menzione l'**irisina**, una mioquina coinvolta nella regolazione del metabolismo energetico e nella risposta all'esercizio fisico. Sebbene il suo ruolo clinico non sia ancora completamente definito, evidenze preliminari suggeriscono un possibile effetto protettivo nei confronti dell'infiammazione, dello stress ossidativo e del rimodellamento cardiaco, rendendola un potenziale candidato per future applicazioni in ambito clinico⁷². Nel complesso, questi indicatori biochimici rappresentano strumenti promettenti per una migliore comprensione dei processi patologici alla base dell'infarto miocardico. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per confermarne l'utilità clinica e definirne il ruolo nella pratica assistenziale quotidiana.

9.2 Terapie innovative

L'evoluzione delle conoscenze sui meccanismi molecolari e cellulari coinvolti nelle malattie cardiovascolari ha favorito lo sviluppo di strategie terapeutiche innovative finalizzate a intervenire in modo sempre più mirato sui processi responsabili del danno miocardico. Accanto ai trattamenti farmacologici convenzionali, oggi ampiamente consolidati nella pratica clinica, nuove classi di farmaci e approcci terapeutici avanzati stanno emergendo come potenziali strumenti per migliorare la prevenzione degli eventi ischemici, limitare la lesione tissutale e favorire il recupero funzionale del miocardio dopo l'infarto⁷³⁻⁷⁵.

9.2.1 Nuovi farmaci antiaggreganti e antitrombotici

La formazione del trombo rappresenta il principale meccanismo responsabile dell'occlusione coronarica nelle sindromi coronariche acute. Sebbene gli attuali farmaci antiaggreganti e anticoagulanti abbiano consentito una significativa riduzione della mortalità e delle recidive, il loro utilizzo è ancora limitato dal rischio di complicanze emorragiche. Per questo motivo, la ricerca farmacologica è orientata verso lo sviluppo di molecole caratterizzate da una maggiore selettività d'azione e da un migliore equilibrio tra efficacia antitrombotica e sicurezza⁷³. Le strategie più recenti mirano a modulare specifiche vie coinvolte nell'attivazione piastrinica e nella formazione del trombo, con l'obiettivo di ridurre il rischio cardiovascolare residuo senza incrementare significativamente il pericolo di sanguinamento. Parallelamente, l'identificazione di nuovi bersagli molecolari potrebbe consentire in futuro una personalizzazione più accurata della terapia antitrombotica sulla base delle caratteristiche cliniche e biologiche del singolo paziente⁷³.

9.2.2 Terapie biologiche

Negli ultimi anni è emersa con crescente evidenza l'importanza dell'infiammazione nella fisiopatologia dell'aterosclerosi e delle sue complicanze. Questo ha favorito lo sviluppo di approcci biologici diretti contro specifici mediatori della risposta infiammatoria coinvolti nella progressione della malattia cardiovascolare⁷³. Particolare interesse è stato rivolto alle strategie in grado di inibire il pathway dell'inflammasoma NLRP3 e delle citochine proinfiammatorie correlate, tra cui l'interleuchina-1 β e l'interleuchina-6. Studi clinici hanno infatti dimostrato che la riduzione della flogosi sistemica può contribuire a diminuire il rischio di eventi cardiovascolari ricorrenti indipendentemente dal controllo dei livelli lipidici. In questo contesto, farmaci quali canakinumab e colchicina hanno fornito importanti evidenze a sostegno del ruolo di tale processo come bersaglio terapeutico nelle malattie cardiovascolari⁷³. L'approccio biologico rappresenta pertanto una delle aree più promettenti della ricerca moderna, poiché potrebbe consentire di intervenire sui meccanismi patogenetici alla base della progressione dell'aterosclerosi e del danno miocardico, integrando le tradizionali strategie di prevenzione e trattamento⁷³.

9.2.3 RNA therapeutics

Tra le innovazioni più avanzate della medicina moderna figurano le terapie basate sull'RNA, un settore in rapida espansione che ha acquisito particolare rilevanza dopo il successo delle tecnologie a RNA messaggero sviluppate negli ultimi anni^{74,75}. Esse comprendono diverse strategie terapeutiche, tra cui RNA messaggero (mRNA), piccoli RNA interferenti (siRNA), oligonucleotidi antisense e microRNA terapeutici. Queste molecole consentono di modulare l'espressione genica in maniera altamente specifica, favorendo o inibendo la produzione di proteine coinvolte nei processi patologici cardiovascolari^{74,75}. Nel contesto delle patologie cardiache, tali approcci sono attualmente oggetto di studio per il trattamento dell'ipertensione arteriosa, delle dislipidemie ereditarie, dell'amiloidosi cardiaca e di altre patologie caratterizzate da alterazioni genetiche o molecolari specifiche⁷⁴. Inoltre, alcune strategie basate sull'mRNA sono in fase di valutazione per promuovere la rivascularizzazione del miocardio ischemico e favorire i processi di riparazione e rigenerazione cardiaca dopo l'infarto miocardico⁷⁴. Ulteriori prospettive riguardano l'impiego di microRNA e tecnologie di *gene editing* basate su RNA, che potrebbero consentire in futuro interventi sempre più mirati sui meccanismi responsabili della malattia cardiovascolare. Sebbene molte di queste applicazioni siano ancora in fase sperimentale, i risultati ottenuti finora suggeriscono che le terapie basate sull'RNA potrebbero rappresentare una delle principali innovazioni cliniche della cardiologia del prossimo futuro^{74,75}.

9.3 Medicina di precisione in cardiologia

La medicina di precisione rappresenta un approccio innovativo che mira a personalizzare la prevenzione, la diagnosi e il trattamento delle malattie sulla base delle caratteristiche biologiche, genetiche, ambientali e cliniche di ciascun individuo. A differenza della strategia tradizionale, fondato sull'applicazione di strategie terapeutiche uniformi a gruppi ampi di pazienti, la medicina di precisione si propone di identificare le differenze individuali che influenzano la suscettibilità alla malattia, la risposta ai trattamenti e la prognosi^{76,77}. In ambito cardiovascolare, questo modello si basa sull'integrazione di informazioni provenienti da molteplici fonti, tra cui dati genomici, biomarcatori circolanti, tecniche di imaging avanzato, caratteristiche cliniche e fattori ambientali. L'obiettivo è ottenere una caratterizzazione più completa del paziente,

consentendo una valutazione più accurata del rischio ischemico e una pianificazione terapeutica maggiormente personalizzata⁷⁶. I progressi nel campo della genomica hanno permesso di identificare numerose varianti genetiche coinvolte in queste patologie, contribuendo a migliorare la comprensione dei meccanismi biologici coinvolti nell'aterosclerosi, nell'infarto miocardico e nelle altre disfunzioni cardiache. Parallelamente, l'impiego di biomarcatori innovativi e metodiche di imaging sempre più sofisticate consente di individuare precocemente soggetti a elevato rischio cardiovascolare e di monitorare in modo più efficace l'evoluzione della malattia^{76,77}. Tale orientamento offre inoltre la possibilità di ottimizzare la scelta terapeutica, selezionando gli interventi più appropriati sulla base delle caratteristiche individuali del paziente. Questo approccio potrebbe contribuire a migliorare l'efficacia dei trattamenti, ridurre gli effetti indesiderati e favorire una gestione più efficiente delle risorse sanitarie⁷⁶. Nonostante le prospettive promettenti, l'applicazione della medicina di precisione nella pratica clinica presenta ancora alcune limitazioni. La complessità dell'integrazione dei dati biologici e clinici, i costi delle tecnologie avanzate e la necessità di ulteriori studi di validazione rappresentano infatti sfide ancora aperte. Tuttavia, i continui progressi della genomica, della bioinformatica e delle tecnologie digitali suggeriscono che questo approccio potrebbe assumere un ruolo sempre più importante nella cardiologia del futuro, favorendo una gestione sempre più personalizzata delle malattie cardiovascolari^{76,77}.

9.4 Intelligenza artificiale e salute digitale

L'intelligenza artificiale (AI) rappresenta una delle innovazioni più promettenti nel panorama della medicina moderna e sta progressivamente trasformando anche il settore cardiovascolare. La crescente disponibilità di dati clinici, laboratoristici, strumentali e genomici, unita allo sviluppo di algoritmi sempre più sofisticati di *machine learning* e *deep learning*, ha reso possibile l'elaborazione di grandi quantità di informazioni in tempi estremamente ridotti. Questo approccio offre nuove opportunità per migliorare la diagnosi, la stratificazione prognostica, il monitoraggio dei pazienti e il supporto alle decisioni cliniche, contribuendo allo sviluppo di una cardiologia sempre più personalizzata e orientata ai dati^{44,76-80}.

9.4.1 Applicazioni nell'elettrocardiografia

L'elettrocardiogramma rappresenta uno degli esami più utilizzati nella pratica cardiologica e costituisce una fonte particolarmente adatta all'applicazione degli algoritmi di intelligenza artificiale. Negli ultimi anni sono stati sviluppati sistemi avanzati in grado di analizzare automaticamente grandi quantità di tracciati elettrocardiografici, identificando alterazioni non sempre facilmente riconoscibili attraverso la sola interpretazione umana⁷⁸. Gli algoritmi basati sul *deep learning* hanno mostrato risultati promettenti nell'identificazione di aritmie, anomalie della conduzione e altre condizioni cardiovascolari, contribuendo a migliorare l'accuratezza diagnostica e la rapidità di interpretazione. Inoltre, alcuni modelli sono stati in grado di individuare caratteristiche associate a disfunzioni d'organo ancora in fase subclinica, aprendo nuove prospettive per la diagnosi precoce e la stratificazione del rischio⁷⁸. L'integrazione dell'AI con dispositivi indossabili e sistemi di monitoraggio remoto potrebbe inoltre consentire una sorveglianza continua dei soggetti a rischio, favorendo l'identificazione tempestiva di anomalie elettrocardiografiche e permettendo interventi più rapidi e mirati^{44,78,80}.

9.4.2 Applicazioni nell'imaging cardiovascolare

Uno degli ambiti in cui l'intelligenza artificiale ha mostrato il maggiore potenziale è rappresentato dall'imaging cardiovascolare. L'applicazione di algoritmi avanzati all'ecocardiografia, alla tomografia computerizzata coronarica, alla risonanza magnetica cardiaca e alle metodiche di medicina nucleare consente di migliorare l'acquisizione e l'elaborazione delle immagini, automatizzare numerosi processi di analisi e ridurre la variabilità inter-operatore^{44,79}. Le tecniche di *machine learning* permettono infatti di effettuare misurazioni automatiche di parametri cardiaci, migliorare la segmentazione delle strutture anatomiche e supportare il riconoscimento di pattern associati a specifiche patologie cardiovascolari. Inoltre, questi sistemi possono integrare informazioni provenienti da differenti metodiche diagnostiche, favorendo una valutazione più completa e accurata del paziente⁷⁹. L'associazione tra imaging multimodale e algoritmi di apprendimento automatico sta inoltre contribuendo allo sviluppo di modelli sempre più accurati per la valutazione prognostica e la stratificazione del rischio ischemico, con potenziali ricadute positive sulla pianificazione terapeutica e sul monitoraggio clinico^{44,79}.

9.4.3 Modelli predittivi e supporto decisionale clinico

Un ulteriore settore di applicazione dell'AI riguarda lo sviluppo di modelli predittivi basati sull'analisi integrata di dati clinici, laboratoristici, genetici e strumentali. Grazie alla capacità di elaborare grandi database sanitari e individuare correlazioni complesse tra numerose variabili, gli algoritmi di machine learning possono contribuire a stimare il rischio individuale di eventi cardiovascolari con una precisione sempre maggiore^{44,76,77,80}. Questi strumenti possono supportare il clinico nella valutazione prognostica, nell'identificazione dei pazienti a maggior rischio e nella selezione delle strategie terapeutiche più appropriate. L'integrazione di biomarcatori, informazioni genomiche, dati di imaging e caratteristiche cliniche consente infatti di costruire modelli decisionali sempre più personalizzati, in linea con i principi della medicina di precisione^{76,77}. Nonostante i risultati incoraggianti, l'implementazione di tali tecnologie nella pratica clinica presenta ancora alcune criticità. Tra le principali sfide figurano la necessità di validare gli algoritmi su popolazioni ampie e diversificate, la standardizzazione dei sistemi utilizzati, la qualità dei dati impiegati per l'addestramento dei modelli e la gestione degli aspetti etici e normativi legati alla privacy e alla sicurezza delle informazioni sanitarie^{44,79,80}. Nel complesso, le evidenze attualmente disponibili suggeriscono che l'intelligenza artificiale potrebbe assumere un ruolo sempre più centrale nella cardiologia del futuro, contribuendo a migliorare l'accuratezza diagnostica, la personalizzazione delle cure e l'efficienza dei percorsi assistenziali^{44,76-80}.

9.5 Limiti attuali e sviluppi futuri

Nonostante i notevoli progressi compiuti negli ultimi anni, molte delle soluzioni descritte nei paragrafi precedenti non hanno ancora trovato una completa applicazione nella pratica clinica quotidiana. L'introduzione di nuovi biomarcatori, delle terapie avanzate, della medicina di precisione e dell'intelligenza artificiale richiede infatti ulteriori ricerche finalizzate a confermarne l'efficacia, la sicurezza e il reale impatto sugli esiti clinici dei pazienti⁷²⁻⁸⁰. Una delle principali sfide riguarda la necessità di validare le nuove tecnologie e i nuovi parametri biochimici in popolazioni ampie ed eterogenee, al fine di garantirne l'affidabilità e la riproducibilità. Analogamente, l'implementazione delle strategie terapeutiche innovative richiede una migliore definizione dei pazienti che possono trarne il massimo beneficio, favorendo un impiego sempre più personalizzato

delle risorse disponibili⁷³⁻⁷⁷. Per quanto riguarda l'intelligenza artificiale, permangono alcune criticità legate alla qualità dei dati utilizzati per l'addestramento degli algoritmi, alla trasparenza dei processi decisionali e agli aspetti etici e normativi relativi alla gestione delle informazioni sanitarie. Sarà pertanto necessario sviluppare sistemi sempre più affidabili, interpretabili e integrabili nei percorsi assistenziali esistenti^{44,78-80}. Parallelamente, la crescente integrazione tra biomarcatori, genomica, tecnologie digitali e intelligenza artificiale potrebbe favorire una gestione sempre più personalizzata delle malattie cardiovascolari. Sebbene siano ancora necessari ulteriori studi e validazioni, tali avanzamenti rappresentano prospettive promettenti per migliorare la prevenzione, la diagnosi e il trattamento dell'infarto miocardico^{76,77}.

CONCLUSIONE

L'infarto miocardico continua a rappresentare una delle più importanti cause di mortalità e morbidità nel mondo, nonostante i notevoli progressi ottenuti negli ultimi anni nella prevenzione, nella diagnosi e nel trattamento delle malattie cardiovascolari. La complessità dei meccanismi che ne determinano l'insorgenza e l'evoluzione rende fondamentale una diagnosi tempestiva, associata ad un intervento terapeutico rapido e appropriato. L'approfondimento dei processi fisiopatologici alla base dell'infarto ha consentito di migliorare significativamente la comprensione della malattia e di sviluppare strumenti diagnostici sempre più efficaci. In particolare, i biomarcatori di patologia cardiaca hanno assunto un ruolo centrale nella pratica clinica, permettendo una più accurata identificazione del danno miocardico e contribuendo alla valutazione prognostica dei pazienti. Tra questi, le troponine cardiache ad alta sensibilità rappresentano attualmente il principale riferimento diagnostico nell'ambito dell'infarto miocardico acuto. Accanto ai biomarcatori tradizionali, l'identificazione di nuove molecole potenzialmente utili per la diagnosi e la stratificazione del rischio apre prospettive interessanti per il futuro. Allo stesso tempo, l'evoluzione delle tecniche di imaging, della telemedicina e dei sistemi basati sull'intelligenza artificiale sta contribuendo allo sviluppo di strategie diagnostiche e terapeutiche sempre più precise e personalizzate. Un contributo importante deriva inoltre dal coinvolgimento del farmacista nella gestione del paziente cardiovascolare. Le iniziative di prevenzione, counseling, promozione dell'aderenza terapeutica e partecipazione ai servizi di telemedicina consentono infatti di rafforzare la continuità assistenziale e di favorire una maggiore integrazione tra i diversi professionisti sanitari. Alla luce delle conoscenze attuali, il miglioramento degli esiti clinici dell'infarto miocardico dipenderà sempre più dalla capacità di integrare ricerca scientifica, innovazione tecnologica e collaborazione multidisciplinare, con l'obiettivo di garantire percorsi diagnostico-terapeutici sempre più efficaci e orientati alle esigenze del paziente.

Bibliografia

1. Barbatelli G, Bertoni L, Boccafroschi F, Bosetti M, Carini F, Congiu T, Cortese K, D'Amico AG, Dolci C, Fais F, Franchitto A, Giambanco I, Heyn R, Lanuti P, Lisi S, Lucchetti F, Marmiroli PL, Martelli AM, Masselli E, Mazzarello VL, Musumeci G, Natale G, Paternostro F, Sabbatini M, Toesca A, Trimarchi F, Vetusch A. *Anatomia umana. Fondamenti con istituzioni di istologia*. 1st ed. Milano: Edi-Ermes; 2018.
2. Mori S, Tretter JT, Spicer DE, Bolender DL, Anderson RH. What is the real cardiac anatomy? *Clin Anat*. 2019;32(3):288-309. Doi: 10.1002/ca.23334.
3. Pollock JD, Makaryus AN. Physiology, cardiac cycle. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Oct-.
4. Saremi F, Torrone M, Yashar N. Delineation of anatomic cardiac conduction system: landmarks with multidetector CT. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2009 Nov;9(6):318-334.
5. Karki R, Raina A, Ezzeddine FM, Bois MC, Asirvatham SJ. Anatomy and pathology of the cardiac conduction system. *Cardiol Clin*. 2023;41(3):277-292. doi:10.1016/j.ccl.2023.03.016.
6. Buckberg GD, Mahajan A, Jung B, Markl M. The helical ventricular myocardial band: global, three-dimensional, functional architecture of the ventricular myocardium. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34(1):7-11. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.03.014.
7. Feigl EO. Coronary physiology. *Physiol Rev*. 1983;63(1):1-205. doi:10.1152/physrev.1983.63.1.1.
8. Sengupta PP, Tajik AJ, Chandrasekaran K, Khandheria BK. Twist mechanics of the left ventricle: principles and application. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1(3):366-376. doi:10.1016/j.jcmg.2008.02.006.
9. Zhang Y, Kanter EM, Laing JG, Aprhys C, Johns DC, Kardami E, Yamada KA. Connexin43 expression levels influence intercellular coupling and cell proliferation of native murine cardiac fibroblasts. *Cell Commun Adhes*. 2008;15(3):289-303. doi:10.1080/15419060802198736.
10. Seiler C. The human coronary collateral circulation. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(5):465-476. doi:10.1111/j.1365-2362.2010.02282.x.
11. Barbone S. *Il corpo umano. Vol. 1: Anatomia, fisiologia e igiene*. 2a ed. Milano: Franco Lucisano Editore; 2020.
12. Chaudhry R, Miao JH, Rehman A. Physiology, Cardiovascular. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Last updated 2022 Oct 16. PMID: 29630249.
13. Garcia TB, Garcia DJ. *La diagnosi differenziale delle aritmie cardiache*. 2a ed. Milano: Edra; 2021.
14. Buckberg GD, Nanda NC, Nguyen C, Kocica MJ. What Is the Heart? Anatomy, Function, Pathophysiology, and Misconceptions. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2018;5(2):33. doi:10.3390/jcdd5020033.
15. Ojha N, Dharmoon AS. *Myocardial Infarction*. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
16. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720-3826.
17. Antonozzi I, Gulletta E. *Fondamenti di medicina di laboratorio. Chimica clinica e patologia clinica*. Padova: Piccin Nuova Libreria; 2018.
18. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*. 2021 Apr;592(7855):524-533. doi: 10.1038/s41586-021-03392-8. Epub 2021 Apr 21.
19. Wu Y, Pan N, An Y, Xu M, Tan L, Zhang L. Diagnostic and Prognostic Biomarkers for Myocardial Infarction. *Front Cardiovasc Med*. 2021;7:617277.
20. Boarescu I, Boarescu PM. Drug-Induced Myocardial Infarction: A Review of Pharmacological Triggers and Pathophysiological Mechanisms. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2024;11(12):406. doi:10.3390/jcdd11120406.
21. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20). doi:10.1161/CIR.0000000000000617.
22. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, Agewall S, Brilakis ES, Brown TM, Lerman A, Cushman M, Kumbhani DJ, Arslanian-Engoren C, Bolger AF, Beltrame JF. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(18). doi:10.1161/CIR.0000000000000670.
23. Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandenbroeck K, Benito-Vicente A, Martín C. Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):3346. doi:10.3390/ijms23063346.
24. Pedersen LR, Frestad D, Michelsen MM, Mygind ND, Rasmusen H, Suhrs HE, Prescott E. Risk factors for myocardial infarction in women and men: a review of the current literature. *Curr Pharm Des*. 2016;22(25):3835-3852. doi:10.2174/1381612822666160309115318.
25. Patrono C. Cardiovascular effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(3):25. doi:10.1007/s11886-016-0702-4.
26. Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(8):CD011054. doi:10.1002/14651858.CD011054.pub2.
27. Yonis H, Løkkegaard E, Kragholm K, Granger CB, Møller AL, Mørch LS, et al. Stroke and myocardial infarction with contemporary hormonal contraception: real-world, nationwide, prospective cohort study. *BMJ*. 2025;388:e082801. doi:10.1136/bmj-2024-082801.

28. Deng HW, Mei WY, Xu Q, Zhai YS, Lin XX, Li J, et al. The role of glucocorticoids in increasing cardiovascular risk. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1187100. doi:10.3389/fcvm.2023.1187100.
29. Guo W, Li HY, Li HX, Nie QW, Wang ZH, Li JH, et al. Sympathetic overactivation and catecholamine toxicity: mechanisms and therapeutic strategies for neurogenic heart injury following acute ischemic stroke. *Front Cardiovasc Med.* 2025;12:1632704. doi:10.3389/fcvm.2025.1632704.
30. Li XQ, Tang XR, Li LL. Antipsychotics cardiotoxicity: What's known and what's next. *World J Psychiatry.* 2021;11(10):736-753. doi:10.5498/wjp.v11.i10.736.
31. Shil S, Kumar P, Mumbreakar KD. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: mechanisms and mitigations. *Heart Fail Rev.* 2025;30(5):1075-1092. doi:10.1007/s10741-025-10531-0.
32. Adrianzen Herrera D, Sparks A, Strumilowska A, Zakai N. Erythropoietin stimulating agents and risk of cardiovascular events in older patients with myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2024;144(Suppl 1):5180-5181.
33. Petersen CL, Hougaard A, Gaist D, Hallas J. Risk of stroke and myocardial infarction among initiators of triptans. *JAMA Neurol.* 2024;81(3):248-254. doi:10.1001/jamaneurol.2023.5549.
34. Rezkalla SH, Kloner RA. Cocaine-induced acute myocardial infarction. *Clin Med Res.* 2007;5(3):172-176. doi:10.3121/cmr.2007.759.
35. Kevil CG, Goeders N, Woolard MD, Bhuiyan MS, Dominic P, Kolluru GK, et al. Methamphetamine use and cardiovascular disease: in search of answers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(9):1739-1746. doi:10.1161/ATVBAHA.119.312461.
36. Jeffers AM, Glantz S, Byers AL, Keyhani S. Association of cannabis use with cardiovascular outcomes among US adults. *J Am Heart Assoc.* 2024;13:e030178. doi:10.1161/JAHA.123.030178.
37. Münzel T, Crea F, Rajagopalan S, Lüscher TF. Nicotine and the cardiovascular system: unmasking a global public health threat. *Eur Heart J.* 2026;47:1764-1781. doi:10.1093/eurheartj/ehaf1010.
38. Benowitz NL, Burbank AD. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for electronic cigarette use. *Trends Cardiovasc Med.* 2016;26(6):515-523. doi:10.1016/j.tcm.2016.03.001.
39. Espinoza-Derout J, Shao XM, Lao CJ, Hasan KM, Rivera JC, Jordan MC, et al. Electronic cigarette use and the risk of cardiovascular diseases. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:879726. doi:10.3389/fcvm.2022.879726.
40. AlGhatrif M, Lindsay J. A brief review: history to understand fundamentals of electrocardiography. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2012;2(1):14383. doi:10.3402/jchimp.v2i1.14383.
41. Rafie N, Kashou AH, Noseworthy PA. ECG interpretation: clinical relevance, challenges, and advances. *Hearts.* 2021;2(4):505-513. doi:10.3390/hearts2040039.
42. Sattar Y, Chhabra L. Electrocardiogram. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-.
43. Ajam J. Electrocardiography: overview, ECG indications and contraindications, preparation. Medscape [Internet]. Updated 2024 Oct 16.
44. Chandra Sekar PK, Veerabathiran R. Emerging technologies and applications in multimodality imaging for ischemic heart disease: current state and future of artificial intelligence. *Explor Cardiol.* 2024;2:253-264. doi:10.37349/ec.2024.00038.
45. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR guideline for the evaluation and diagnosis of chest pain: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2021;144(22):e368-e454.
46. Greaves SC. Role of echocardiography in acute coronary syndromes. *Heart.* 2002;88(4):419-425. doi:10.1136/heart.88.4.419.
47. Ashley EA, Niebauer J. Cardiology Explained. London: Remedica; 2004. Chapter 3, Conquering the ECG.
48. Potter JM, Hickman PE, Cullen L. Troponins in myocardial infarction and injury. *Aust Prescr.* 2022;45(2):53-57. doi:10.18773/austprescr.2022.006.
49. Krychtiuk KA, Newby LK. High-sensitivity cardiac troponin assays: ready for prime time! *Annu Rev Med.* 2024;75:459-474. doi:10.1146/annurev-med-050822-041754.
50. Osredkar J, Bajrić A, Možina H, Lipar L, Jerin A. *Cardiac Troponins I and T as Biomarkers of Cardiomyocyte Injury—Advantages and Disadvantages of Each.* Appl Sci. 2024;14(14):6007.
51. Lazar DR, Lazar FL, Homorodean C, Cainap C, Focsan M, Cainap S, et al. *High-Sensitivity Troponin: A Review on Characteristics, Assessment, and Clinical Implications.* Dis Markers. 2022;2022:9713326.
52. Tiwari D, Aw TC. *Optimizing the Clinical Use of High-Sensitivity Troponin Assays: A Review.* Diagnostics (Basel). 2024;14(1):87.
53. Wright CX, Wright DS, Hu JR, Gallegos C. *High-Sensitivity Troponin: Finding a Meaningful Delta.* J Cardiovasc Dev Dis. 2024;11(10):318.
54. Huang X, Bai S, Luo Y. Advances in research on biomarkers associated with acute myocardial infarction: A review. *Medicine (Baltimore).* 2024 Apr 12;103(15):e37793. doi: 10.1097/MD.00000000000037793. PMID: 38608048; PMCID: PMC11018244.
55. Dong T, Parizher G, Jaber WA. *Triaging Down the 2021 Chest Pain Guidelines.* JACC Case Rep. 2022;4(1):13-20.
56. Bahall M, Seemungal T, Khan K, Legall G. Medical care of acute myocardial infarction patients in a resource limiting country, Trinidad: a cross-sectional retrospective study. *BMC Health Serv Res.* 2019;19(1):501. doi:10.1186/s12913-019-4344-2.

57. Tuka V, Holub J, Bělohávek J. *Secondary Prevention after Myocardial Infarction: What to Do and Where to Do It*. Rev Cardiovasc Med. 2022;23(6):210. doi:10.31083/j.rcm2306210.
58. Chamié D, Pfau S. *Complete Revascularization in Acute Myocardial Infarction: The Clock Is Ticking*. Circ Cardiovasc Interv. 2024;17:e014284. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.124.014284
59. Zuccarelli V, Andreaggi S, Walsh JL, Kotronias RA, Chu M, Vibhishanan J, Banning AP, De Maria GL. Treatment and Care of Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction—What Challenges Remain after Three Decades of Primary Percutaneous Coronary Intervention? *J Clin Med*. 2024;13(10):2923. doi:10.3390/jcm13102923.
60. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982–3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010
61. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, et al. *2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization*. Circulation. 2022;145(3):e18–e114. doi:10.1161/CIR.0000000000001038.
62. Meng X, Song M, Zhang K, Lu W, Li Y, Zhang C, et al. Congenital heart disease: types, pathophysiology, diagnosis, and treatment options. *MedComm (2020)*. 2024;5(7):e631. doi:10.1002/mco2.631.
63. Garcia RU, Peddy SB. Heart disease in children. *Prim Care*. 2018;45(1):143–154. doi:10.1016/j.pop.2017.10.005.
64. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(17):e927–e999. doi:10.1161/CIR.0000000000000484.
65. Opatowsky AR, Allen KY, Bucholz EM, Burns KM, del Nido P, Fenton KN, et al. Pediatric and congenital cardiovascular disease research challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(23):2239–2250. doi:10.1016/j.jacc.2022.09.032.
66. Chiou CC, Tsai TH, Lee CH, Lin CJ, Chung WJ, Hsueh SK, et al. Impact of Pharmacist Interventions on the Long-Term Clinical Outcomes in Patients with Myocardial Infarction. *Acta Cardiol Sin*. 2019;35(3):290–300.
67. Ahmed A, Guo P, Jalal Z. A Systematic Review Investigating the Role and Impact of Pharmacist Interventions in Cardiac Rehabilitation. *Int J Clin Pharm*. 2023;45(2):320–329.
68. Ministero della Salute. *Telemedicina: Linee di indirizzo nazionali*. Roma: Ministero della Salute; 2014.
69. García Agudo O, Fuertes González R, García Gil M, Gómez Cotino E, Villalba Montejano M, Peláez Ferrando Á, et al. Screening for Undiagnosed Atrial Fibrillation in Community Pharmacies Using Mobile Electrocardiogram Technology: A Quasi-Experimental Cross-Sectional Study (PREVENIM ICTUS). *BMC Prim Care*. 2026 Jan 30;27(1):76. doi: 10.1186/s12875-026-03188-7.
70. Valdivieso MG, Orozco-Beltrán D, López-Pineda A, Gil-Guillén VF, Quesada JA, Carratalá-Munuera C, et al. Early Detection of Atrial Fibrillation in Community Pharmacies—CRIFAFARMA Study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2022;27:10742484221078973. doi:10.1177/10742484221078973.
71. Backman W, Bendel D, Rakhit R. The telecardiology revolution: improving the management of cardiac disease in primary care. *J R Soc Med*. 2010;103(11):442–446. doi:10.1258/jrsm.2010.100301.
72. Profire BS, Lupascu FG, Stătescu C, Șorodoc V, Sascău RA, Profire L, et al. Heart Failure Biomarkers—Pathophysiology, Diagnosis, Prognosis and Clinical Relevance. *Int J Mol Sci*. 2025;26(19):9740. doi:10.3390/ijms26199740.
73. Potere N, Bonaventura A, Abbate A. Novel Therapeutics and Upcoming Clinical Trials Targeting Inflammation in Cardiovascular Diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2024;44(12):2371–2395. doi:10.1161/ATVBAHA.124.319980.
74. Dzau VJ, Hodgkinson CP. RNA Therapeutics for the Cardiovascular System. *Circulation*. 2024;149(9):707–716. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067373.
75. Chia SPS, Pang JKS, Soh BS. Current RNA strategies in treating cardiovascular diseases. *Mol Ther*. 2024;32(3):580–608. doi:10.1016/j.ymthe.2024.01.028.
76. Bamba H, Singh G, John J, Inban P, Prajiwal P, Alhussain H, Marsool MDM. Precision Medicine Approaches in Cardiology and Personalized Therapies for Improved Patient Outcomes: A systematic review. *Curr Probl Cardiol*. 2024 May;49(5):102470. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102470. Epub 2024 Feb 16. PMID: 38369209.
77. Giugni FR, Berry JD, Khera A, Shah AM, de Lemos JA. Precision Medicine for Cardiovascular Prevention and Population Health: A Bridge Too Far? *Circulation*. 2024;150:1720–1731. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.124.070081.
78. Siontis KC, Noseworthy PA, Attia ZI, Friedman PA. Artificial intelligence-enhanced electrocardiography in cardiovascular disease management. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(7):465–478. doi:10.1038/s41569-020-00503-2.
79. Singhal AA, Bowyer-Howell T, Sabharwal N, Lewis A, Mitchell ARJ, Rider O, et al. Clinical applications of artificial intelligence in cardiovascular imaging: where do we stand? *Life (Basel)*. 2026;16(3):507. doi:10.3390/life16030507.
80. Haroon R, Aslam M, Aqeel MB, Malik M, Haroon R, Kalsoom U. The role of artificial intelligence in predicting cardiovascular diseases: current trends and future directions. *Azerbaijan Pharmaceutical and Pharmacotherapy Journal*. 2024;23(3):1–19. doi:10.61336/appj/24-03-66.