

Linee Guida sulla Cardiopatía Ischemica Cronica

in collaborazione con

Associazione Nazionale Cardiologi Extraospedalieri

TASK FORCE

Giuseppe Specchia, Coordinatore

Alessandro Boccanelli, Claudio Cella, Cataldo Graci,

Piero Montorsi, Oberdan Parodi, Salvatore Pirelli, Vincenzo Romano,

Edoardo Verna

con il contributo di

Maurizio Galderisi

PREMESSA

Introduzione

L'assenza, fino ad oggi, di linee guida già consolidate sull'angina stabile, e quindi di un modello di riferimento, ha reso necessario a questa Task Force di proporre ex-novo raccomandazioni utili a unificare il comportamento dei medici italiani nella gestione di questa popolazione di pazienti.

Per fornire linee guida il più possibile obbiettive la Task Force ha utilizzato, quando esistenti, i risultati di grossi trial randomizzati, oppure, in loro assenza, di trial randomizzati su piccoli numeri o non randomizzati ma comunque ben disegnati, o risultati di meta-analisi, o, infine, in mancanza di ogni riferimento obbiettivo, il consenso raggiunto dai componenti della Task Force.

Questa procedura è stata prevalentemente utilizzata nel disegnare il percorso diagnostico, dove si è cercato anche di tener conto della realtà delle strutture esistenti in Italia oltre che delle esigenze di economia sanitaria.

Definizione

Il termine di angina stabile o angina cronica definisce una sindrome morbosa caratterizzata da attacchi di ischemia miocardica acuta transitoria che si producono in condizioni omogenee stabili nel tempo, generalmente associati a sforzo fisico. Meno della metà degli episodi ischemici si accompagna a angor (dolore stenocardico) sensazione dolorosa al petto che si ripete per sforzi fisici simili e, abitualmente, costringe il paziente a fermarsi. La gran parte degli episodi ischemici sono quindi silenti.

L'esordio dell'angina pectoris rappresenta sempre, per definizione, un momento di instabilità: successivamente la forma, se non evolve verso eventi coronarici maggiori oppure mostra remissione clinica, può entrare nella forma cosiddetta "stabile o cronica".

Il passaggio da una forma instabile a una forma stabile non è definibile se non ponendo dei limiti artificiali di tempo: un certo consenso trova il termine di due mesi, dal momento di comparsa di una nuova angina o di aggravamento di una forma già nota a quello in cui deve essere considerato acquisito lo stato di stabilità.

L'aggettivo stabile che caratterizza questa sindrome coronarica deve essere inteso:

a) come espressione della costanza e ripetibilità del momento di discrepanza fra la domanda di ossigeno da parte del miocardio e la insufficiente disponibilità di flusso coronarico,

b) come espressione della stabilità clinica, definita come sovrapponibilità nel tempo della frequenza e della severità degli episodi di angina e caratterizzata da una bassa incidenza di eventi

maggiori (morte improvvisa, infarto miocardico) a breve e medio termine.

Il momento di comparsa dell'angina o dell'ischemia viene definito soglia al dolore o all'ischemia. La soglia al dolore può essere calcolata empiricamente, dal racconto del paziente, sulla base della comparsa dei sintomi e del momento di inizio e del tipo di attività fisica che ha provocato l'angina. Usuale è ricorrere alla classificazione della Società Cardiovascolare Canadese (Tab. I). Oppure può, più precisamente, essere definita da parametri ergometrici (minuto di esercizio, doppio prodotto, carico di lavoro) al momento dell'ischemia elettrica (sottoslivellamento di ST) o del dolore.

Tabella I. Classificazione funzionale dei pazienti con angina pectoris della Società Cardiovascolare Canadese (*modificata*).

CLASSE I: La normale attività fisica non induce angina. Angina compare durante lavoro fisico strenuo o affrettato o prolungato (Capacità lavorativa uguale o superiore a 7 mets).

CLASSE II: Modesta limitazione nell'attività fisica ordinaria. Il dolore compare camminando in fretta, o salendo in fretta le scale, camminando o salendo dopo i pasti, al freddo, al vento, o soltanto nelle prime ore del mattino. L'angor può comparire camminando per più di due isolati anche in piano o salendo, anche con andatura normale, più di un piano di scale (Capacità lavorativa fra 5 e 7 mets).

CLASSE III: Forte limitazione dell'attività fisica ordinaria. L'angor compare camminando da uno o due isolati, o salendo, anche ad andatura normale, un piano di scale (Capacità lavorativa fra 2 e 5 mets).

CLASSE IV: Impossibilità di compiere qualsiasi attività fisica: il dolore può comparire anche in condizioni di riposo (Capacità lavorativa uguale o inferiore a 2 mets).

La stabilità della sindrome viene confermata se, in termini quantitativi, due test ergometrici successivi non differiscono fra di loro in misura superiore al 20%.

Modeste variazioni di soglia, che non inficiano la definizione di stabilità, possono essere causate o da variazioni del tono coronarico oppure da condizioni extracardiache o addirittura ambientali che modificano la richiesta miocardica di ossigeno per un esercizio fisico apparentemente identico.

Quando le variazioni della soglia sono particolarmente evidenti, l'angina perde la sua caratteristica di stabilità di soglia (angina a soglia variabile) ma può mantenere la stabilità clinica e la scarsa incidenza di eventi maggiori nel follow up a breve e medio termine.

Meccanismo patogenetico

Il meccanismo patogenetico usuale dell'angina stabile è rappresentato da un substrato patologico organico, la placca aterosclerotica, che

riduce il lume coronarico, e da una causa scatenante, l'aumento del consumo miocardico di ossigeno, la più comune essendo l'esercizio fisico. Pertanto l'angina cronica stabile è generalmente una angina da sforzo.

Aumenti del tono coronarico, anche nei limiti fisiologici, possono contribuire a rendere critica la riduzione del lume causata da una placca, non critica in momenti di tono coronarico basso.

In qualche caso in cui la riserva coronarica è molto ridotta, l'angina può comparire in condizioni di riposo muscolare, quando, per cause diverse, la frequenza cardiaca e/o la pressione arteriosa aumentano.

La presenza di episodi a riposo aggiunge comunque una caratteristica di maggior severità e, a prescindere dal loro meccanismo patogenetico, suggerisce di escludere questi pazienti dalla diagnosi di angina pectoris stabile. Per lo stesso motivo i pazienti appartenenti alla classe IV della classificazione della Società Cardiovascolare Canadese non possono essere considerati pazienti con angina stabile.

DIAGNOSI CLINICA DI ANGINA STABILE

IL DOLORE ANGINOSO

Un dolore toracico può aver origine da numerose strutture tra loro adiacenti (cuore, pericardio, grossi vasi, polmone, pleura, esofago, stomaco) e per patologie di origine osteo-articolare, nervose o muscolo-cutanee della parete. **L'anamnesi rappresenta il primo e spesso anche il più utile approccio nella diagnosi di angina pectoris.**

Il dolore anginoso tipico è definito coi termini di costrizione, oppressione, peso, bruciore, ed è frequentemente associato a malessere generale ed ansia. La sede tipica è retrosternale con irradiazione lungo l'avambraccio e la mano sinistra o al dorso, alla mandibola, al collo, ad entrambe le braccia. Altre sedi del dolore sono l'epigastrio, l'emitorace destro con irradiazione all'avambraccio omolaterale, l'area precordiale. Il dolore insorge gradualmente e raggiunge la massima intensità entro un minuto e recede spontaneamente dopo 2-10 minuti col riposo o con la cessazione del fattore scatenante o con la somministrazione sub-linguale di nitrati. Altre condizioni che possono determinare l'insorgenza di angina sono il rapporto sessuale, gli stress emozionali, l'esposizione al freddo, un pasto abbondante. Pertanto in alcune condizioni l'attacco anginoso può manifestarsi anche indipendentemente da uno sforzo fisico. Angina da sforzo può essere presente, anche in assenza di aterosclerosi coronarica, in presenza di stenosi aortica o malattie associate a rilevante ipertrofia miocardica, nella miocardiopatia dilatativa e nella sindrome X, nei ponti miocardici, nelle anomalie congenite e fistole coronariche.

In pazienti con malattia coronarica possono verificarsi episodi ischemici caratterizzati clinicamente dalla comparsa di dispnea o da facile stancabilità, anche in assenza di dolore. È ormai ben noto che l'ischemia del miocardio può non essere

accompagnata dalla sintomatologia dolorosa nè da altri sintomi equivalenti. Come si è già detto, oltre la metà degli episodi ischemici nei pazienti con angina stabile sono silenti. L'estensione della coronaropatia non è diversa tra i soggetti sintomatici e non, e inoltre, nello stesso soggetto, il deficit perfusorio o l'entità della disfunzione ventricolare non variano in relazione al sintomo. La prognosi, infine, non è influenzata dalla presenza o assenza di angina¹.

Tra le più comuni forme morbose da considerare in diagnosi differenziale con l'angina stabile si segnalano: aneurisma dell'aorta toracica, ernia hiatale con esofagite da reflusso, spasmo o reflusso esofageo da sforzo, distensione diaframmatica, prolasso della mitrale, ipertensione polmonare, pneumotorace, polmonite, sindrome di Tietze (o altre patologie osteo-articolari o neuro-muscolari della parete toracica).

DIAGNOSI STRUMENTALE DI ANGINA STABILE

PROBABILITÀ PRE-TEST DI MALATTIA CORONARICA

Il valore predittivo di un sintomo o di un esame diagnostico è correlato non solo alla loro sensibilità e alla specificità, ma anche e soprattutto alla probabilità a priori della presenza della malattia nella popolazione che si esamina (probabilità pre-test)².

La probabilità di avere malattia coronarica significativa alla coronarografia (con stenosi coronariche che riducano il lume vasale in misura pari o maggiore del 50%) aumenta progressivamente con l'età ed è più elevata negli uomini rispetto alle donne, anche a parità di sintomatologia anginoso³. La probabilità aumenta se il dolore invece che sottodiaframmatico è localizzato al torace, seppure atipico per altre caratteristiche, e aumenta ancor più in caso di dolore toracico tipico. La presenza di angina tipica, sia nell'uomo che nella donna di età maggiore di 65 anni, predice la presenza di malattia coronarica nel 94% dei casi⁴. Pertanto, nel giudicare il valore diagnostico di un sintomo e/o di un reperto strumentale suggestivi per la diagnosi di angina pectoris, è importante considerare sempre con quanta probabilità è lecito attendersi di trovare la malattia nella coorte di soggetti cui appartiene il paziente in studio. Nel dubbio che un sintomo o una positività di un test diagnostico rappresentino un falso positivo, l'applicazione di un secondo test ha un valore predittivo sia positivo che negativo maggiore, poiché il paziente sottoposto alla nuova indagine appartiene, di fatto, ad una popolazione già selezionata, la cui probabilità pre-test di avere la malattia è aumentata.

Nella pratica clinica è quindi opportuno ricordare che quando la prevalenza di malattia è molto bassa (es. 5%) il valore predittivo di un risultato negativo è elevatissimo (99% di veri negativi), mentre in caso di risultato positivo è probabile (83%) che si incorra in un falso positivo. In analogia, se la prevalenza è molto alta (95%), il valore predittivo di un test negativo è basso (83% di falsi negativi). Se la probabilità pre test è del 50%, situazione di massima incertezza, il contributo diagnostico di un test è ovviamente considerevole⁵.

Pertanto, in un paziente con dolore toracico l'anamnesi rappresenta il momento diagnostico più importante, che condiziona la successiva strategia. In un uomo con fattori di rischio e storia di dolore tipico nessuna ulteriore indagine negativa potrà ridurre significativamente la probabilità di malattia; in questo caso la richiesta di indagini aggiuntive può essere giustificata dall'esigenza di completare la diagnosi di malattia con informazioni relative alla gravità, sede ed estensione della stessa. In un paziente con bassa probabilità (donna giovane, dolore toracico atipico, assenza di fattori di rischio) un test diagnostico positivo modifica di poco la probabilità di malattia, ma può innescare una interminabile e spesso inutile serie di esami aggiuntivi.

SENSORI DIAGNOSTICI

I sensori diagnostici utilizzabili sono l'ECG, l'Ecocardiogramma e i Radionuclidi.

La sequenza degli eventi che si verificano durante ischemia miocardica indotta in laboratorio può essere adeguatamente osservata e valutata disponendo di sensori adatti, quali:

- la riduzione del flusso attraverso la scintigrafia miocardica perfusionale, o con la tomografia a emissione di positroni (PET)
- l'alterazione metabolica con la PET utilizzando il 18F-fluorodesossiglucosio o mediante cateterismo del seno coronarico e determinazione dei lattati
- la riduzione della contrattilità con l'ecocardiografia o l'angiocardioscintigrafia
- l'alterazione elettrica con l'elettrocardiografia.

DIAGNOSTICA STRUMENTALE NON INVASIVA L'ELETTROCARDIOGRAMMA

ECG basale

L'elettrocardiogramma a riposo è generalmente non diagnostico nei pazienti con angina stabile, anche se, nell'inquadramento clinico e prognostico del paziente, è naturalmente elemento importante il rilievo di pregresso infarto o ipertrofia ventricolare sinistra e, comunque, di anomalie della ripolarizzazione ventricolare. Pertanto, in tutti i pazienti con dolore toracico sospetto si deve proseguire l'iter diagnostico applicando i test strumentali per la ricerca di ischemia inducibile.

ECG da sforzo

L'elettrocardiografia da sforzo è la metodica diagnostica di prima scelta in quanto indagine semplice, ovunque disponibile, a basso costo, relativamente sicura.

Il criterio elettrocardiografico più significativo di ischemia miocardica è rappresentato dalle modificazioni del tratto ST.

Una prova da sforzo è considerata positiva quando induce dolore tipico e/o sottoslivellamento discendente o orizzontale di ST uguale o superiore a 1 mm a 0.08 secondi dopo il punto J. L'innalzamento del tratto ST di almeno 0.5 mm, peraltro piuttosto raro durante test ergometrico nei pazienti senza pregressa necrosi, è di solito espressione di ischemia transmurale per ostruzione organica o per vasospasmo. Al contrario, il sopraslivellamento di ST da sforzo nei pazienti con pregressa necrosi deve essere considerato non specifico per ischemia. A differenza di quanto accade in presenza di un sopraslivellamento di ST, dalla derivazione elettrocardiografica in cui si manifesta il sottoslivellamento di ST non è possibile risalire alla sede del territorio ischemico. La comparsa di un marcato e diffuso sottoslivellamento di ST può far sospettare una malattia multivasale o del tronco comune.

Condizioni che possono interferire con la interpretazione del test ergometrico sono: le alterazioni primarie o secondarie della ripolarizzazione ventricolare già presenti in condizioni di base (ipertrofia ventricolare sinistra, blocco di branca sinistra, preeccitazione ventricolare); pregresso infarto miocardico esteso transmurale; l'ipertensione arteriosa (anche senza segni di cardiopatia ipertensiva); trattamenti in corso, come con digitale o chinidina; l'anemia; l'ipertiroidismo; i disordini idroelettrolitici; un insufficiente wash-out di farmaci anti-ischemici (betabloccanti, nitroderivati, calcioantagonisti); uno sforzo insufficiente per l'età, il peso e il sesso del paziente; il sesso femminile.

In un test ergometrico i parametri più rilevanti che devono essere considerati sono quelli riportati in Tabella II.

Tabella II. Parametri ergometrici da considerare nella valutazione di un test ergometrico.

- 1) la durata dell'esercizio,
- 2) il tempo alla soglia ischemica, e il tempo all'angina,
- 3) il doppio prodotto alla soglia ischemica (bpm x mmHg),
- 4) il comportamento della pressione arteriosa,
- 5) la durata delle alterazioni ischemiche o del dolore in fase di recupero,
- 6) l'entità massima del sottoslivellamento di ST,
- 7) un sopraslivellamento di ST in sede non di necrosi,
- 8) il motivo per la interruzione dello sforzo.

Criteri ergometrici di gravità possono considerarsi quelli indicati nella Tabella III.

Tabella III. Criteri ergometrici di gravità

- 1) una durata dell'esercizio inferiore a 6 min (prot. Bruce) o un carico massimo tollerato di 75 watts per 2-3 min (al cicloergometro in ortostatismo),
- 2) il mancato incremento dei valori pressori o una ipotensione da sforzo,
- 3) un doppio prodotto alla soglia ischemica inferiore a 20.000,
- 4) la soglia ischemica ad una frequenza cardiaca inferiore a 120/bpm.

È importante ricordare che talora un test ergometrico mostra scarsa o nessuna modificazione di ST al picco dello sforzo, ma alterazioni significative di ischemia possono comparire in fase di recupero. Sul significato diagnostico di queste ultime non tutti concordano.

ECG dinamico

La registrazione Holter è di scarsa utilità diagnostica in un paziente con angina stabile nel quale è di solito preferibile provocare l'ischemia in laboratorio⁶.

L'ECG dinamico può essere riservato alla determinazione, in pazienti già noti, del carico ischemico totale quotidiano, in considerazione della frequente sovrapposizione di attacchi sintomatici e non.

DIAGNOSTICA STRUMENTALE NON INVASIVA - LE METODICHE DI IMMAGINE

Stress alternativi allo sforzo e tecniche di immagine cardiaca

Stimoli di natura diversa dallo sforzo impiegati per ottenere un'evidenza di malattia coronarica sono rappresentati dal test al dipiridamolo, all'adenosina o alla dobutamina. Questi stressor hanno dimostrato di possedere, quando associati ad un test di immagine, un'accuratezza diagnostica per malattia coronarica comparabile a quella ottenuta con test da sforzo associato ad immagini cardiache⁷.

Un test di immagine non è necessario ai fini diagnostici nei pazienti senza storia di pregressa necrosi dopo un test da sforzo positivo o in presenza di un test da sforzo massimale negativo, sia per sintomi che per ECG.

Un test di immagine è indicato:

- 1) quando il test ergometrico non è fattibile o non interpretabile o controindicato,
- 2) in pazienti con media-bassa probabilità pre-test di malattia in caso di positività ECG ad alto carico in assenza di angor,
- 3) in pazienti con media-bassa probabilità pre-test di malattia in caso di angor durante test ergometrico in assenza di modificazioni ECG.

Metodiche di immagine

Raccomandazioni e criteri generali di scelta:

- **Individuare l'obiettivo del procedimento diagnostico: presenza di malattia, gravità della malattia, valutazione dell'efficacia terapeutica di procedure mediche o chirurgiche;**
- **Interrompere l'iter una volta che l'obiettivo sia stato raggiunto (la ridondanza di dati tra loro concordi non è di alcuna utilità clinica);**
- **Preferire come metodica di immagine quella più affidabile in**

relazione all'esperienza propria e del laboratorio di riferimento;

- L'imaging scintigrafico è realizzabile in qualsiasi paziente, l'Eco è talvolta penalizzato dalla cattiva finestra acustica;
- La scintigrafia miocardica è meno influenzata dalla terapia medica in atto;
- L'asinergia transitoria che si osserva durante stress-Eco o con angiocardioscintigrafia è un marker altamente specifico;
- La transitoria disomogenea distribuzione del flusso durante diagnostica radioisotopica può non essere necessariamente indicativa di ischemia (minore specificità) ma è un marker altamente sensibile.

La sequenza delle metodiche elencate successivamente non definisce una priorità.

Ecostress

Le metodiche

L'ischemia inducibile con lo stress (ergometrico o farmacologico) si evidenzia, all'ecocardiogramma, con:

- 1. asinergie regionali transitorie;**
- 2. riduzione della frazione di eiezione.**

Gli stressor più utilizzati per provocare l'ischemia esplorabile con ecocardiogramma sono il dipiridamolo⁸, la dobutamina⁹, l'adenosina¹⁰ e, meno diffusamente, l'esercizio fisico¹¹.

Il dipiridamolo e l'adenosina agiscono dilatando i piccoli vasi coronarici. La riduzione delle resistenze coronariche determina un notevole incremento del flusso che, in presenza di vasodilatazione massimale, è dipendente dalla pressione di perfusione aortica e dall'eventuale presenza di stenosi coronariche. Queste ultime infatti possono condizionare la distribuzione del flusso con riduzione della perfusione subendocardica per caduta della pressione a valle della stenosi ("furto verticale"); è inoltre possibile una riduzione del flusso collaterale per effetto della vasodilatazione del letto vascolare normale ("furto orizzontale"). Pertanto i test al dipiridamolo o all'adenosina sono in grado di provocare ischemia in presenza di stenosi coronariche critiche indipendentemente da un aumento del consumo di ossigeno.

La dobutamina agisce stimolando i recettori beta 1-2 e alfa 1 con effetto inotropo e cronotropo positivo. Alle basse dosi (< 10mcg Kg/min) prevale l'effetto inotropo con modesta variazione di frequenza cardiaca. A questo dosaggio il test è impiegato usualmente per identificare la presenza di miocardio vitale nel contesto di aree con disfunzione contrattile. Alle dosi più alte si manifesta l'azione tachicardizzante con notevole aumento del consumo di ossigeno e possibilità di provocazione dell'ischemia. Se l'effetto cronotropo non è soddisfacente, si può integrare il test con l'uso di atropina. Gli effetti collaterali sono rappresentati prevalentemente dalla comparsa di aritmie ventricolari.

Criteri di gravità

I criteri di gravità dell'ischemia miocardica giudicati con Eco-stress sono descritti nella Tabella IV.

Tabella IV. Criteri di gravità dell'ischemia giudicata con Eco-stress.

- basso dosaggio di farmaco necessario ad indurre ischemia (bassa soglia);
- brevità del tempo dall'inizio dell'infusione al momento di comparsa dell'ischemia (bassa soglia);
- estensione dell'asinergia indotta dal farmaco (coronaropatia estesa);
- comparsa di segni di insufficienza cardiaca (coronaropatia estesa).

Limiti dell'ecocardiografia da stress

Il limite principale dell'eco-stress è rappresentato dalla finestra acustica e dalla conseguente qualità dell'immagine ecocardiografica. Quando la esplorabilità del cuore non sia soddisfacente, si può considerare l'impiego della tecnica transesofagea.

Un fattore di errore è rappresentato dalla identificazione qualitativa e soggettiva dell'asinergia regionale transitoria: l'analisi del movimento regionale e delle sue modificazioni transitorie richiede molta esperienza ed è di conseguenza fortemente dipendente dall'operatore la cui esperienza è fondamentale.

Le cause di errore possono essere minimizzate con i seguenti accorgimenti:

- **adottare criteri restrittivi, ignorando i gradi minori di asinergia;**
- **cercare di documentare l'asinergia da più proiezioni;**
- **ricorrere alla lettura in cieco da parte di più osservatori.**

Per quanto riguarda l'ecostress che utilizza come stressor l'esercizio fisico, questa metodica, pur essendo una forma di induzione fisiologica di ischemia, presenta problemi tecnici che ne riducono l'impiego.

Controindicazioni

L'uso del dipiridamolo e dell'adenosina è controindicato nei soggetti asmatici e va praticato con prudenza nei soggetti con broncopneumopatia cronica ostruttiva. È altresì controindicato nei soggetti con patologia del sistema di conduzione atrio-ventricolare.

L'uso della dobutamina è controindicato nei soggetti con aritmie ventricolari complesse e in quelli con ipertensione arteriosa grave.

Medicina nucleare cardiologica

Le metodiche

La scintigrafia miocardica di perfusione rappresenta la prima scelta diagnostica-nucleare nella valutazione del paziente con sospetta angina stabile^{12,13}.

L'angiocardioscintigrafia (primo passaggio, all'equilibrio) rappresenta una valida alternativa allo studio di perfusione con una simile accuratezza predittiva¹⁴. La maggior complessità nelle fasi di acquisizione e di elaborazione delle immagini ne limita tuttavia l'uso.

Traccianti di perfusione più comunemente impiegati sono il Tallio-201 e i tecneziati. Lo stress usualmente impiegato è il test da sforzo (cicloergometro o treadmill), durante il quale il tracciante di perfusione è somministrato all'acme dell'esercizio e le immagini scintigrafiche registrate precocemente e a distanza in condizioni di riposo.

Qualora il test da sforzo non possa essere eseguito o sia controindicato, la scintigrafia da perfusione può essere associata a stress farmacologici (dipiridamolo, adenosina, dobutamina). Il test al dipiridamolo viene spesso fatto seguire da un blando esercizio isotonico (cicloergometro 25 watt × 2 min) o isometrico (handgrip × 2 min) per aumentare il contrasto tra attività miocardica ed attività degli organi sottodiaframmatici. Indicazioni e controindicazioni a questi test sono le stesse descritte per la tecnica ecocardiografica. Possono essere impiegate tecniche tomografiche (SPET) o planari. La prima permette una migliore identificazione della sede e estensione del processo ischemico. L'accuratezza diagnostica nella identificazione di coronaropatia è tuttavia sovrapponibile con le due modalità.

Nella diagnosi di ischemia da sforzo, in pazienti con pregresso infarto, gli approcci sono: 1) l'iniezione del Tallio-201 durante stress, e la reiniezione a riposo dopo 4 ore (stress-ridistribuzione-reiniezione) o 2) l'iniezione di composti tecneziati durante stress, e l'iniezione del Tallio-201 a riposo.

L'interpretazione delle immagini

Le immagini da stress devono essere sempre confrontate con quelle a riposo, per apprezzare differenze nella distribuzione della perfusione miocardica. L'impiego del Tallio-201 consente di ottenere da una sola iniezione durante stress anche le immagini di controllo, a 4 ore di distanza, grazie alla redistribuzione del tracciante. I composti tecneziati richiedono invece una seconda immagine in condizioni basali, data la trascurabile redistribuzione, tuttavia forniscono immagini di migliore qualità e un ottimale impiego della tecnica SPET. La distribuzione del tracciante in condizioni basali è relativamente omogenea nei soggetti normali. Lo sforzo induce un aumento dell'uptake del tracciante pressoché omogeneo in tutte le pareti del ventricolo sinistro.

Disomogeneità di perfusione riguardanti una o più pareti del ventricolo sinistro, presenti nelle immagini da stress e che scompaiono nelle immagini di controllo, indicano la presenza di lesione/i coronariche limitanti il flusso durante stress (difetto reversibile). Difetti che non variano tra le immagini da stress e di controllo indicano la presenza di pregressa necrosi e/o di severa compromissione del flusso coronarico (difetto fisso o irreversibile).

In presenza di dissinergia basale nei territori con difetti fissi di perfusione¹⁵ sarà necessario ricercare immagini di "vitalità" (tecnica della reiniezione, tecnica riposo/

ridistribuzione) per distinguere la necrosi da una severa compromissione del flusso coronarico.

Una parziale redistribuzione del Tallio-201 tra immagini da stress e controllo o la riduzione dell'estensione del difetto con composti tecnezati, indicheranno la presenza di coronaropatia limitante il flusso in territorio con presumibile pregressa necrosi. Anche in questa situazione sarà necessario ricercare segni di "vitalità" miocardica.

Per ottimizzare le immagini di perfusione, è utile ricorrere ad analisi quantitativa della distribuzione regionale dell'attività e alla tecnica SPET per una più precisa localizzazione del processo. Le curve di wash out del Tallio-201 ottenute da immagini sequenziali o, più semplicemente, tra immagini post-stress e da redistribuzione, permettono di incrementare il potere diagnostico di questa tecnica, sfruttando il differente lavaggio del tracciante nelle reazioni ischemiche, rispetto a quelle normoperfuse durante stress. Il range della sensibilità e specificità della scintigrafia da perfusione con test da sforzo, risulta dell'89% e 88%, rispettivamente.

Test al dipiridamolo e alla dobutamina mostrano accuratezza predittiva comparabile. La scintigrafia con Tallio-201 ha dimostrato nell'angina stabile accuratezza predittiva simile a quella con Sestamibi o altri isonitrili.

I criteri di gravità dell'ischemia miocardica valutata con radionuclidi sono indicati in Tabella V.

Tabella V. Criteri di gravità dell'ischemia miocardica valutata con radionuclidi.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- difetti di perfusione che interessano differenti territori vascolari (coronaropatia estesa);- aumento della captazione polmonare (disfunzione ventricolari sinistra);- transitoria dilatazione della cavità ventricolare durante stress (disfunzione ventricolare sinistra);- immagine suggestiva per malattia del tronco comune;- redistribuzione in segmenti miocardici remoti ad un'area infartuata. |
|---|

Controindicazioni all'indagine scintigrafica:

- recenti esami radioisotopici (almeno di 6 mesi), radioterapia;
- gravidanza sospetta o accertata;
- allattamento.

DIAGNOSTICA INVASIVA

La coronarografia

Sebbene l'angiografia coronarica non rappresenti una metodica utile per la diagnosi di angina stabile, una coronarografia è indicata quando ogni tentativo diagnostico strumentale per confermare o escludere un sospetto clinico di malattia coronarica sia risultato inefficace. La coronarografia, sebbene non dotata di alto potere predittivo positivo, ha invece alto potere predittivo negativo.

La coronarografia si rende indispensabile quando, una volta raggiunta la diagnosi

di angina stabile, il paziente, sulla base dei dati raccolti, sia definito ad alto rischio e quindi siano indicate procedure di rivascularizzazione oppure queste si rendano necessarie per inefficacia della terapia.

STRATIFICAZIONE PROGNOSTICA NEI PAZIENTI CON ANGINA STABILE

PREMESSA

Nella stratificazione prognostica dei pazienti con angina stabile è assolutamente importante tener presente che il rischio di andare incontro a eventi cardiovascolari gravi è molto basso. In questi pazienti l'incidenza di morte cardiaca è stata calcolata fra l'1,5 e il 2% ad un anno, e quella dell'infarto non fatale intorno all'1%, per anno^{16, 17}.

LA CLINICA

Informazioni sulla prognosi a lungo termine in pazienti con angina stabile e sui determinanti clinici sfavorevoli possono in genere essere ottenuti dall'esame dei dati ricavati dai grandi trial destinati a controllare l'efficacia della terapia chirurgica verso il trattamento medico.

Il rischio di eventi aumenta con l'aumentare della classe funzionale canadese (Tab. I) e con la classe NYHA; con la comparsa di sintomi e segni di insufficienza di pompa durante sforzo o all'angina e, ancor più a riposo, di episodi sincopali, eventualmente associati allo sforzo o all'angina^{18, 19, 20}.

La prognosi è peggiore con l'età avanzata, se il paziente ha nella storia un infarto miocardico, se soffre di ipertensione arteriosa, se continua a fumare^{19, 20, 21}.

ECG E ECOCARDIOGRAMMA DI BASE

La presenza di un ECG di base alterato è considerata segno prognostico sfavorevole^{18, 19, 20}. Un esame ecocardiografico in condizioni di base è utile per definire l'eventuale presenza e grado di disfunzione ventricolare sinistra, segno prognostico rilevante.

ECG dinamico

Secondo alcuni autori²², ma non secondo altri²³ il reperto di episodi ischemici all'Holter, sintomatici o non, rappresenta un marker di prognosi sfavorevole. Pertanto la sua rilevanza ai fini della caratterizzazione del rischio è ancora in discussione.

TEST PROVOCATIVI

ECG da sforzo

Il test da sforzo rimane la modalità di valutazione più frequentemente utilizzata nella gestione del paziente ischemico.

Il test, analizzato in termini quantitativi relativamente al momento di comparsa e alla entità delle alterazioni ECG, all'andamento dei parametri emodinamici e clinici rilevabili durante esercizio, consente di ottenere informazioni prognostiche sufficienti per un corretto inquadramento clinico del paziente.

Durata dell'esercizio

Consente di differenziare sottogruppi di soggetti a rischio molto diverso: sopravvivenza a 2 anni del 9% e del 59% rispettivamente per pazienti in grado di raggiungere il 4° e il 1° stadio del protocollo di Bruce²⁴.

Entità del sottoslivellamento di ST

Correla con la severità della coronaropatia: maggiore è il grado di sottoslivellamento di ST più alta è la prevalenza di stenosi del tronco comune o di malattia trivasale²⁵.

Sottoslivellamento asintomatico di ST

Nonostante i risultati degli studi sull'ischemia silente vadano valutati con cautela, dal momento che le popolazioni esaminate sono spesso eterogenee, è ormai definito che il rilievo di ischemia da sforzo in pazienti con malattia coronarica è prognosticamente importante, indipendentemente dalla presenza o assenza di angina. La gravità della coronaropatia e la mortalità a distanza dei pazienti con sottoslivellamento asintomatico di ST sono analoghe a quelle dei pazienti che manifestano angina durante sforzo²⁶.

Aritmie ventricolari

Le aritmie ventricolari durante esercizio sono più comuni nei pazienti con disfunzione ventricolare e coronaropatia estesa, ma non hanno significato prognostico indipendente²⁷.

Pressione arteriosa, frequenza cardiaca, doppio prodotto

Il mancato incremento della pressione arteriosa o la sua riduzione durante esercizio individua pazienti con coronaropatia estesa ed è indicativo di un rischio elevato di eventi cardiaci gravi²⁸. Può tuttavia non essere un indice di cattiva prognosi in soggetti giovani (ipotensione da marcata vasodilatazione).

L'inadeguato incremento di frequenza cardiaca per un dato livello di esercizio è una evenienza piuttosto infrequente e sembra configurare una prognosi peggiore²⁹.

La comparsa di sintomi e/o segni di ischemia per bassi carichi di lavoro e soprattutto per bassi livelli di doppio prodotto, identifica pazienti a rischio elevato.

Nei soggetti classificati a basso rischio sulla base della capacità al 3° stadio del protocollo di Bruce (o un carico al cicloergometro uguale o maggiore di 100W) in assenza di alterazioni ischemiche del tratto ST, con un adeguato aumento di frequenza cardiaca e pressione arteriosa, non vi è necessità, in genere, di indagini ulteriori, dal

momento che la incidenza di eventi a distanza è bassa e soprattutto non diversa qualunque sia l'atteggiamento terapeutico adottato.

Imaging Ecocardiografico

Il tempo di insorgenza e l'estensione dell'asinergia indotta sono i parametri impiegati per stratificare pazienti con diversa gravità della coronaropatia e diversa prognosi³⁰.

Imaging nucleare

Il numero e la severità dei difetti reversibili, la captazione polmonare del tracciante e il valore assoluto di FE al culmine dello sforzo sono le variabili radionucleari più accreditate in campo prognostico^{31, 32, 33}. Il rilievo di aree ischemiche identificabili con acquisizioni tardive, sebbene predittivo di vitalità miocardica, non ha ancora un valore prognostico dimostrato.

La completa normalità dello studio perfusionale identifica pazienti a basso rischio (mortalità <1%/anno) indipendentemente dalla situazione clinica e dalla presenza ed entità della coronaropatia³⁴.

CORONAROGRAFIA

La prognosi è peggiore nei pazienti con malattia del tronco comune dell'arteria coronaria sinistra, nei pazienti con malattia coronarica multivasale, nei pazienti con depressa funzione ventricolare sinistra³⁰.

Il significato prognostico sfavorevole di una lesione critica sul tratto prossimale dell'arteria discendente anteriore è ancora in discussione, ma c'è già evidenza consistente a questo proposito.

DEFINIZIONE DEL RISCHIO

Alla luce di quanto esposto finora si possono identificare fasce di rischio differenti:
Pazienti a basso rischio:

- pazienti con test da sforzo positivo ad alto carico;
- pazienti con funzione ventricolare sinistra di base normale (FE > 50%) e aree limitate di asinergia durante stress;
- pazienti con funzione ventricolare sinistra normale di base che non peggiora durante sforzo, difetto reversibile di perfusione di limitata estensione;
- pazienti con funzione ventricolare sinistra normale e malattia di 1 o 2 vasi ma senza interessamento dell'arteria discendente anteriore;

Pazienti ad alto rischio:

- pazienti in classe canadese 3 o pazienti in classe canadese 1 o 2 che rispondono con criteri di gravità ai test provocativi;
- pazienti con funzione ventricolare sinistra depressa (FE =< 30%);

- test da sforzo positivo a basso carico (vedi Tab. III);
- Eco-stress positivo con criterio di gravità (vedi Tab. IV);
- test con radionuclidi positivo con criterio di gravità (vedi Tab. V);
- malattia del tronco comune e malattia multivasale con funzione ventricolare sinistra depressa;

Pazienti a rischio intermedio:

Possono essere considerati a rischio intermedio tutti i pazienti non inquadrabili in una delle due precedenti categorie. L'osservazione corretta dell'iter diagnostico servirà a ridurre sensibilmente la numerosità di questo gruppo di pazienti, che tuttavia continuerà a mostrarsi non esigua e a sollecitare una estrema attenzione nel giudizio e nella decisione terapeutica nel singolo paziente.

LA DECISIONE TERAPEUTICA

OBIETTIVI TERAPEUTICI

Gli obiettivi della strategia terapeutica nell'angina stabile sono il controllo della sintomatologia dolorosa, il miglioramento della tolleranza all'esercizio fisico e quindi il miglioramento della qualità di vita e la riduzione a lungo termine degli eventi cardiovascolari maggiori (morte, infarto miocardico non fatale). I primi due obiettivi sono solitamente raggiungibili per mezzo della terapia anti-ischemica convenzionale. Non vi sono invece evidenze cliniche certe che la stessa possa da sola influenzare favorevolmente la prognosi di questi pazienti. Almeno tre studi (TIBET, ASIST e ACIP)^{36, 37, 38} sono stati negativi in tal senso. Nell'ACIP solo la rivascolarizzazione miocardica permette una prognosi significativamente migliore. Per contro, **il concomitante trattamento dei fattori di rischio e delle condizioni morbose associate (ipertensione arteriosa, diabete mellito, obesità, tabagismo, dislipidemia) e la profilassi antiaggregante si sono dimostrati in grado di ridurre la mortalità e di prevenire gli eventi coronarici maggiori nel follow-up.**

La decisione terapeutica deve essere diversa nei pazienti con angina stabile a basso rischio rispetto a quelli a rischio elevato. Nel primo caso il trattamento medico combinato anti-ischemico e dei fattori di rischio è solitamente efficace nel controllare il quadro clinico; nel secondo caso, invece, può rendersi necessaria una procedura di rivascolarizzazione miocardica. Quest'ultima diventa imperativa nei pazienti con angina stabile e malattia del tronco comune, o multivasale associata a funzione ventricolare sinistra depressa.

VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA

La scomparsa della sintomatologia dolorosa non deve rappresentare l'unico criterio di valutazione. L'efficacia della terapia deve essere

confermata anche da dati obbiettivi, quali il miglioramento della tolleranza allo sforzo (allungamento del tempo di comparsa della soglia ischemica) e dalla riduzione o scomparsa degli episodi ischemici (sintomatici e non) nell'arco delle 24 ore. Le metodiche strumentali più utilizzate per questo scopo sono la prova da sforzo e il monitoraggio Holter. L'esecuzione di entrambi gli esami diagnostici permette certamente una valutazione più completa dell'efficacia del trattamento. È stato infatti dimostrato che la risposta a un determinato schema di terapia può essere giudicata diversamente a seconda del metodo utilizzato per valutarla (i sintomi, il test ergometrico, l'Holter)³⁹.

È tuttavia importante ricordare come il monitoraggio con ECG dinamico nei pazienti con angina stabile si sia dimostrato utile soprattutto nei pazienti con ischemia a bassa soglia, nei quali la probabilità di episodi ischemici durante la vita di tutti i giorni sia elevata, ed è pertanto in questo sottogruppo di ammalati che un esame Holter può rivelarsi utile anche nel controllo dell'efficacia terapeutica.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Il miglioramento del rapporto tra perfusione coronarica e richieste metaboliche del miocardio rappresenta il razionale del trattamento farmacologico dell'angina stabile. Nitrati, betabloccanti e calcioantagonisti sono gli strumenti chiave per raggiungere tale obiettivo. La conoscenza del meccanismo d'azione e delle caratteristiche farmacocinetiche delle diverse molecole che appartengono a queste classi di farmaci è importante per la loro scelta e la costruzione delle associazioni più idonee.

Nitrati

I nitrati sono farmaci dotati di effetto vasodilatatore a carico del distretto venoso e, in misura minore, di quello arterioso in particolar modo a livello del circolo coronarico. Ai dosaggi comunemente impiegati per via orale o transdermica i nitrati provocano quindi una riduzione del precarico e, più modesta, del postcarico. Dosaggi più elevati, solitamente ottenibili mediante somministrazione endovenosa, producono un maggior effetto sul postcarico con riduzione della pressione arteriosa. **Gli effetti emodinamici dei nitrati si traducono in una riduzione del consumo miocardico di ossigeno ed in un aumento del flusso coronarico secondario a vasodilatazione dei rami coronarici epicardici.** I nitrati sono disponibili in numerose preparazioni (a rapido o lento rilascio) ed in differenti dosaggi. I mononitrati vengono assorbiti direttamente mentre la forma di dinitrato subisce un'intensa metabolizzazione epatica che ne riduce la concentrazione plasmatica prima di essere disponibile come mononitrato. Quest'ultimo si lega con i gruppi sulfidrilici generando la formazione di nitrossido la cui potente azione vasodilatatrice è mediata dall'attivazione del GMP ciclico tissutale. L'esposizione

continuata all'azione di nitrati provoca la deplezione dei gruppi sulfidrilici e lo sviluppo del fenomeno di tolleranza farmacologica. Per questo motivo viene consigliata la somministrazione di una sola dose o la somministrazione eccentrica con intervalli liberi di almeno 10 ore⁴⁰.

I nitrati sono farmaci di prima scelta nel trattamento dell'attacco anginoso (nella formulazione sublinguale) e sono raccomandati nel trattamento cronico dell'angina stabile, particolarmente nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra.

Essi possono essere utilizzati in monoterapia oppure in associazione ai betabloccanti e ai calcioantagonisti. Le controindicazioni all'uso di nitroderivati sono l'ipotensione, le forme gravi di cardiomiopatia ipertrofica e il glaucoma grave, soprattutto per quanto riguarda l'uso di nitrati in vena. L'effetto collaterale più comune è la cefalea che provoca l'intolleranza alla terapia tra il 20% e il 25% dei pazienti.

Betabloccanti

I betabloccanti sono farmaci che agiscono bloccando gli effetti della stimolazione simpatica e delle catecolamine sul cuore e sui vasi. Ne deriva una riduzione della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa e della contrattilità miocardica, ovvero dei maggiori determinanti il consumo di ossigeno del cuore.

I betabloccanti sono generalmente classificati in base alla loro selettività verso i recettori beta-1 cardiaci. Non vi sono differenze cliniche nell'efficacia dei diversi betabloccanti cardioselettivi (atenololo, acebutololo, metoprololo) e non selettivi (propranololo, nadololo; timololo, pindololo). I farmaci dotati di attività simpaticomimetica intrinseca (ISA) hanno un minore effetto bradicardizzante a riposo. Atenololo e nadololo hanno una durata d'azione più lunga che consente la monosomministrazione.

I betabloccanti sono considerati farmaci di prima scelta nel trattamento cronico della maggior parte dei pazienti con angina stabile, in particolar modo dei soggetti con concomitante ipertensione arteriosa o con pregresso infarto miocardico. L'associazione con i calcioantagonisti diidropiridinici presenta numerosi vantaggi clinici ed è in grado di controllare efficacemente gli episodi ischemici sintomatici e silenti nella maggior parte dei pazienti con angina stabile. È consigliabile iniziare la terapia betabloccante con bassi dosaggi ed aumentare progressivamente la dose sino al miglioramento clinico o alla comparsa di effetti collaterali. I soggetti anziani richiedono in genere dosi più basse.

Le controindicazioni all'uso dei betabloccanti sono l'asma bronchiale, disturbi della conduzione seno-atriale e atrio-ventricolare e le forme più gravi di arteriopatie periferiche. Particolari cautele devono essere usate nel trattamento dei pazienti anginosi che manifestino segni e/o sintomi di disfunzione ventricolare sinistra. I principali effetti collaterali sono l'ipotensione arteriosa, l'astenia, il broncospasmo e i disturbi della sfera sessuale. La bradicardia asintomatica indotta dal farmaco non deve rappresentare un criterio di sospensione del trattamento. Nell'evenienza di interruzione della terapia,

questa deve essere fatta gradualmente onde non esporre il paziente ad esacerbazione del quadro clinico che aveva indicato la prescrizione del farmaco.

Calcioantagonisti

I calcioantagonisti sono farmaci che inibiscono la contrazione delle cellule muscolari lisce vasali e cardiache attraverso il blocco dei canali lenti del Ca^{++} . Il risultato è una vasodilatazione arteriosa (sia coronarica che periferica) e una riduzione dell'inotropismo cardiaco. **Gli effetti antianginosi sono principalmente legati alla vasodilatazione del micro- e microcircolo coronarico con riduzione delle resistenze ed aumento del flusso. L'azione vasodilatante arteriosa periferica concorre all'effetto favorevole mediante una riduzione del post-carico. Inoltre il modesto effetto cronotropo negativo di alcuni di essi (verapamil e diltiazem) è in grado di contenere il consumo di ossigeno a riposo e durante sforzo.** L'effetto inotropo negativo è caratteristico di tutti i componenti di questa classe di farmaci, ma la sua importanza clinica è in parte controbilanciata dal concomitante effetto di scarico del lavoro del ventricolo sinistro.

I calcioantagonisti di prima generazione includono la nifedipina, il verapamil e il diltiazem. La nifedipina è il capostipite del gruppo dei diidropiridinici. Essa divide, con la nisoldipina, l'effetto di vasodilatatore maggiore tra i calcioantagonisti. L'importante vasodilatazione periferica nelle formulazioni ad azione breve è responsabile della tachicardia riflessa associata alla somministrazione di questi farmaci e che potenzialmente ne riduce (aumentando il consumo di ossigeno) l'effetto antianginoso. La nifedipina e la nisoldipina nella formulazione ad azione breve e in monoterapia, trovano limitata indicazione nell'angina stabile, specialmente nei pazienti con angina/ ischemia a bassa soglia e in quelli con pregresso infarto. Possono invece essere utili nei casi nei quali sia documentata una importante componente di vasocostrizione nel determinismo della ostruzione coronarica e, eventualmente associate ai betabloccanti, nei pazienti con concomitante ipertensione arteriosa. I farmaci calcioantagonisti diidropiridinici di seconda generazione (amlodipina, felodipina e lacidipina) hanno caratteristiche simili alla nifedipina, ma sembrano dotati di minor effetto inotropo negativo e possono essere somministrati in presenza di moderata disfunzione del ventricolo sinistro. Questi diidropiridinici e i più recenti preparati di nifedipina a lento rilascio hanno più lunga durata d'azione e inducono minore attivazione simpatica riflessa, caratteristiche che consentono un impiego più ampio nella terapia dell'angina stabile, come riportato nello studio TIBET per la nifedipina SR⁴¹.

Il verapamil (così come il gallopamil) è un derivato papaverinico con effetto vasodilatante coronarico ed effetto inotropo e cronotropo negativo. In aggiunta è di rilievo, ai fini anti-ischemici, la capacità di controbilanciare gli effetti vasocostrittori simpatici a livello delle stenosi coronariche durante esercizio fisico o stress isometrico. Tali caratteristiche sono condivise dal diltiazem, molecola benzotiazinica, con profilo farmacologico molto simile. Hanno indicazioni uguali a quelle dei betabloccanti e rappresentano come questi ultimi, farmaci di prima scelta nel trattamento della angina stabile.

Il verapamil ed il diltiazem sono generalmente controindicati in presenza di disfunzione ventricolare sinistra post-infartuale o scompenso cardiaco. L'associazione con betabloccanti, quando ritenuta necessaria deve essere attuata con cautela a causa del potenziamento degli effetti inotropi e cronotropi negativi. Il cronotropismo negativo deve ovviamente essere considerato anche nel caso di associazione con digitale. Gli effetti collaterali di questi calcioantagonisti sono simili e complessivamente modesti: in particolare si segnala la comparsa di stipsi nei pazienti trattati con verapamil.

TERAPIA ASSOCIATA

Contrariamente a quanto dimostrato per l'angina instabile, un processo trombotico non sembra implicato nella patogenesi dell'angina stabile da sforzo. Tuttavia, un'attivazione piastrinica è stata dimostrata in coincidenza degli episodi anainosi e lo Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) ha dimostrato che l'aggiunta di 75 mg di aspirina al sotalolo nella terapia di pazienti con angina stabile riduce l'incidenza di morte improvvisa e di infarto miocardico acuto⁴². **L'uso di acido acetilsalicilico deve pertanto essere preso in considerazione nei soggetti con angina stabile** da sforzo, mentre mancano dati clinici certi sulla efficacia di altri antiaggreganti, nè ci sono documentazioni che suggeriscano l'utilità, in questo tipo di pazienti, di una terapia anticoagulante o antitrombotica con dicumarolici o eparina.

L'uso di ACE-inibitori è indicato nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e pregresso infarto miocardico.

Infine, poiché devono essere considerati obiettivi prioritari del trattamento medico il controllo dei fattori di rischio coronarico ed il trattamento delle patologie associate, ricordiamo come per il trattamento di elevati valori di colesterolemia totale (215 mg%) le statine siano in grado di ridurre in maniera significativa l'incidenza di morte coronarica e cardiovascolare^{43, 44}. Pertanto, qualora non sia possibile regolarizzare i livelli di colesterolo attraverso una dieta appropriata, dovrebbe essere sempre prescritta la terapia farmacologica.

RIVASCOLARIZZAZIONE MIOCARDICA

Nei pazienti con angina stabile una procedura di rivascolarizzazione miocardica è indicata:

A - quando la terapia medica ottimale non riesce a controllare i sintomi e il paziente continua a accusare angor durante la vita abituale;

B - in presenza di un quadro coronarografico caratterizzato da una malattia del tronco comune della coronaria sinistra, oppure da una malattia trivasale associata a depresso funzione ventricolare sinistra. Questa indicazione anatomica alla procedura di rivascolarizzazione potrebbe far porre indicazione alla coronarografia in ogni paziente con angina stabile. Difficoltà operative e criteri di economia sanitaria consigliano di

limitare l'accertamento invasivo solo ai pazienti che abbiano mostrato risposte indicative di gravità della malattia alle procedure diagnostiche non invasive (v. pagg. 145, 149, 151).

L'indicazione alla rivascolarizzazione miocardica è raccomandata quando:

A - il paziente non ha (più) angina durante la vita abituale, ma persiste ischemia inducibile con i test di provocazione, che continuano a risultare positivi con criteri di gravità;

B - in presenza di malattia coronarica mono o bivasale con stenosi critica sul tratto prossimale dell'arteria discendente anteriore.

L'indicazione alla rivascolarizzazione miocardica può essere presa in considerazione quando:

A) la terapia medica abolisce i sintomi e l'ischemia inducibile ma il paziente era stato classificato ad alto rischio ai test provocativi eseguiti in assenza di terapia;

B) il paziente non ha più sintomi in terapia ottimale, ma l'ischemia inducibile, seppure migliorata non scompare;

C) in presenza di lesioni ostruttive critiche a carico di due grossi assi coronarici (ma non del tratto prossimale della arteria discendente anteriore), associate a depressa funzione ventricolare sinistra.

Per quanto riguarda il tipo di procedura di rivascolarizzazione miocardica, l'orientamento è oggi favorevole all'angioplastica coronarica per i pazienti con lesioni monovasali o bivasali con anatomia idonea a questo tipo di intervento e una buona funzione ventricolare sinistra.

Indicazione elettiva alla rivascolarizzazione chirurgica hanno i pazienti con tre vasi e depressa funzione ventricolare sinistra e quelli con malattia del tronco comune.

Nei pazienti con malattia dei tre vasi e funzione ventricolare sinistra conservata è possibile optare tra l'angioplastica e l'intervento chirurgico: diversi trial controllati non hanno evidenziato differenze in termini di eventi cardiovascolari importanti nel follow-up, tenendo tuttavia presente che i pazienti trattati con angioplastica:

- hanno difficilmente una rivascolarizzazione completa;
- hanno maggiore incidenza di recidive della sintomatologia e necessità di nuovi interventi.

Molti dei dati disponibili al momento derivano da trial effettuati quando ancora tra le procedure di dilatazione non era considerata l'applicazione di stent e in un'epoca in cui le percentuali di complicazioni acute non trattabili in sede di cateterismo, così come le percentuali di ristenosi, erano lontane dagli standard attuali. È possibile che alla luce dei risultati ottenuti con le più moderne tecniche interventistiche, le opzioni fra terapia chirurgica e angioplastica e fra angioplastica e terapia medica nei pazienti con angina stabile cronica debbano essere riesaminate.

È tuttavia necessario tener presente che sia il by-pass coronarico che l'angioplastica presentano rischi periprocedurali e una significativa incidenza di ricorrenza di sintomi,

dovuta all'occlusione tardiva dei graft alla ristenosi del segmento dilatato e soprattutto alla progressione eterosede di malattia. **È assolutamente necessario ricordare che l'indicazione alla rivascolarizzazione non esonera dalla prosecuzione degli sforzi terapeutici diretti alla correzione di fattori di rischio coronarico (vedi sopra) e delle condizioni morbose coesistenti che possono accelerare la progressione della malattia coronarica o concorrere all'insorgenza degli eventi ischemici e vanificare il beneficio clinico ottenuto.**

FOLLOW-UP DEI PAZIENTI CON ANGINA CRONICA STABILE

Il paziente con angina stabile deve essere seguito nel tempo per:

1. controllare la compliance alle norme igienico-dietetiche e il contenimento dei fattori di rischio,
2. verificare la persistente efficacia del trattamento medico,
3. identificare segni che indichino una progressione della malattia aterosclerotica o un peggioramento della funzione ventricolare sinistra.

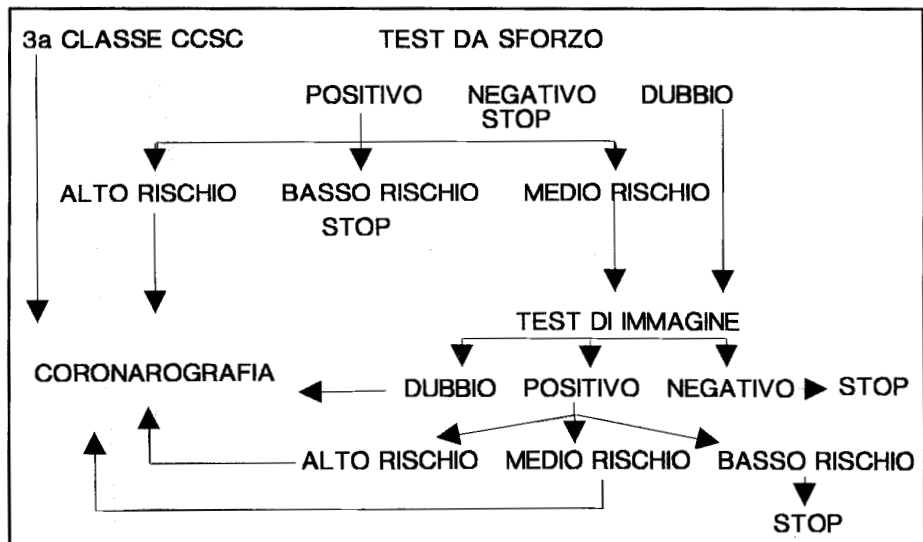
La monitorizzazione deve essere clinica e strumentale, con cadenza di controlli stabiliti in base alla caratterizzazione del rischio e alla procedura adottata.

Pertanto in pazienti con angina stabile e a basso rischio è opportuno effettuare un controllo clinico, ergometrico e del quadro lipidico una volta all'anno, e un Ecocardiogramma una volta ogni 2 anni.

In pazienti sottoposti a angioplastica coronarica e nei quali vi è rischio di restenosi un controllo ergometrico deve essere effettuato entro il 3° mese dalla procedura. Se l'efficacia della procedura viene confermata i necessari controlli potranno avere, come per gli altri casi, una cadenza annuale.

Nei pazienti sottoposti a by-pass coronarico e asintomatici, i controlli clinici e strumentali possono avere la stessa frequenza annuale, ma in caso di nota disfunzione ventricolare sinistra, il paziente dovrà essere visto con maggiore frequenza.

ITER DIAGNOSTICO CON ANGINA STABILE



ITER TERAPEUTICO IN PAZIENTI CON ANGINA STABILE

SINTOMI	ISCHEMIA	ANGIOGRAFIA	RISCHIO	RIVASCOLARIZZAZIONE
IN TERAPIA	INDUCIBILE			
PRESENTI				OBBLIGATORIA
		3 VASI + FVS DEPRESSA		OBBLIGATORIA
ASSENTI	SI		ALTO	RACCOMANDATA
		IVA PROSSIMALE		RACCOMANDATA
ASSENTI	SI		MEDIO	DA CONSIDERARE
ASSENTI		2 VASI+ FVS DEPRESSA		DA CONSIDERARE
ASSENTI	NO		ALTO	DA CONSIDERARE

BIBLIOGRAFIA

1. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, et al: Significance of silent myocardial ischemia during exercise testing in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 59:725.
2. Detrano R, Yiannikas J, Salcedo EE, et al: Bayesian probability analysis: A prospective demonstration of its clinical utility in diagnosing coronary disease. *Circulation* 1984; 69:541.
3. Ellestad MH: *Stress testing: principles and practice*. 4 Ed, Philadelphia: FA Davis Co, 1996, 593 p.
4. Diamond GA: A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 587

5. Epstein SE: Implications of probability analysis on the strategy used for noninvasive detection of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1980; 46: 491.
6. Epstein SE, Quyyumi AA, Bonow Ro Myocardial ischemia silent or symptomatic. *N Engl J Med* 1988; 318:1038.
7. Leppo J, Boucher CA, Okada RD, Newell B, Strauss HW, Pohost GM: Serial thallium-201 myocardial imaging after dipyridamole infusion: diagnostic utility in detecting coronary stenosis and relationship to regional wall motion. *Circulation* 1982; 66:649.
8. Picano H, Lattanzi F: Dipyridamole echocardiography: a new diagnostic window on coronary artery disease. *Circulation* 1991; 83(Suppl 111):19.
9. Pellikka PA, Roger VL, Oh JK, Miller FA, Seward JB, Tajik AJ: Stress echocardiography. Part II. Dobutamine stress echocardiography, techniques, implementation, clinical applications and correlations (Review). *Mayo Clinic Proceedings* 1995; 70(1):16.
10. Zoghbi WA, Cheirif J, Kleiman NS, Verani MS, Trakhtenbroit A: Diagnosis of ischemic heart disease with adenosine echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1271.
11. Roger VL, Pellikka PA, Oh JK, Miller FA, Seward JB, Tajik AJ: Stress echocardiography. Part I. Exercise echocardiography: techniques, implementation, clinical applications and correlations (Review). *Mayo Clinic Proceedings* 1995; 70(1):5.
12. Maddahi J, Rodrigues E, Berman DS: Assessment of myocardial perfusion by single photon agents. In: Pohost GM, O'Rourke (eds): *Principles and Practice of Cardiovascular Imaging* Boston Little Brown, 1991: 202-204.
13. Verani MS, Mahmarian JJ, Nixson JB, Boyce TM, Standacher RA: Diagnosis of coronary artery disease by controlled coronary vasodilatation with adenosine and thallium 201 scintigraphy in patients unable to exercise. *Circulation* 1990; 82: 80.
14. Zaret BL, Wackers FJ: Medical progress: nuclear cardiology (second of two parts). *N Engl J Med* 1993; 329: 855-863.
15. Bonow RD, Dilsizian V, Cuocolo A, Bacharach SL: Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction: comparison of thallium scintigraphy with reinjection and PET imaging with 18F fluorodeoxyglucose. *Circulation* 1991; 83: 326.
16. Brunelli C, Cristofani R, L'Abbate A, for the ODI Study Group: Long term survival in medically treated patients with ischemic heart disease and prognostic importance of clinical electrocardiographic data: The Italian CNR Multicenter Prospective Study ODI. *Eur Heart J* 1989; 10: 292.
17. Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD, et al: Survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1982; 66: 562.
18. Detre KM, Takaro T, Hultgren H, Peduzzi P, and the Study Participants: Long-term mortality and morbidity results of the Veterans Administration randomized trial of coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1985; 72 (Suppl V): 84.
19. Varnauskas E, and the European Coronary Surgery Study Group: Survival, myocardial infarction, and employment status in a prospective randomized study of coronary bypass surgery. *Circulation* 1985; 72 (Suppl V): 90.
20. Detre K, Peduzzi P, Murphy M, et al: Effect of bypass surgery on survival in patients with low- and high-risk groups delineated by the use of simple clinical variables. *Circulation* 1981; 63 :1329.
21. Barboriak JJ, Rimm AA, Anderson AJ: Risk factors and mortality in patients with aortocoronary vein bypass operations. *Cardiology* 1978; 63: 237.
22. Deedwania PC, Carbajal EV: Usefulness of ambulatory silent myocardial ischemia added to the prognostic value of exercise test parameters in predicting risk of cardiac death in patients with stable angina pectoris and exercise-induced myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1279-1286.

23. Quyyumi AA, Panza JA, Diodati JG, Callahan TS, Bonow Ro, Epstein SE: Prognostic implications of myocardial ischemia during daily life in low risk patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 21: 700-8.
24. McNeer JF, Margolis JR, Lee KL et al: The role of the exercise test in the evaluation of patients for ischemic heart disease. *Circulation* 1978; 57: 64-70.
25. Weiner DA, McCabe CH, Ryan TJ: Identification of patients with left main and three vessel coronary disease with clinical and exercise test variables. *Am J Cardiol* 1980; 46: 21-27.
26. Falcone C, De Servi S, Poma E, et al: Clinical significance of exercise - induced silent myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 295.
27. Fletcher GF, Froelicher VF, Hartley LH et al: Exercise standards. A statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1990; 82: 2286-2322.
28. Dubach P, Froelicher VF, Klein J et al: Exercise induced hypotension in a male population: criteria, causes and prognosis. *Circulation* 1988; 78: 1380-1387.
29. Laner MS, Okin PM, Larson MG, Evans JC, Levy D: Impaired heart rate response to graded exercise. Prognostic complication of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1996; 93: 1520-1526.
30. Picano E, Severi S, Michelassi C et al: Prognostic importance of dipyridamole echocardiography test in coronary artery disease. *Circulation* 1989; 80: 450-475.
31. Ladenheim ML, Pollack BH, Rozanski A, et al: Extent and severity of myocardial reperfusion as predictors of prognosis in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1984; 7: 464-471.
32. Gill JB, Ruddy TD, Newell JB et al: Prognostic importance of thallium uptake by the lungs during exercise in coronary artery disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1485-1489.
33. Bonow RO: Radionuclide angiography for risk stratification of patients with coronary artery disease. *J Am Cardiol* 1993; 72: 735-739.
34. Pamela FX, Gibson RS, Watson DD, et al: Prognosis with chest pain and normal thallium 201 exercise scintigrams. *Am J Cardiol* 1985; 55: 920-926.
35. Killip T, Passamani E, Davis K, and the CASS principal investigators and their Associates: Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary bypass surgery. Eight-year follow-up and survival in patients with reduced ejection fraction. *Circulation* 1985; 72 (Suppl V): 102.
36. Dargie HJ, Ford I, Fox KM, on behalf of the TIBET Study Group: Total ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipina SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 1996; 17: 104-112.
37. Pepine JC, Cohn PF, Deedwania PC, et al: Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation* 1994; 90: 762-8.
38. The ACIP Investigators. Effects of treatment strategies to suppress ischemia in patients with coronary artery disease: 12-week results of the asymptomatic cardiac ischemia pilot (ACIP) study. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 11.
39. Borzak S, Fenton T, Glasser SP, et al: Discordance between effects of anti-ischemic therapy on ambulatory ischemia, exercise performance and anginal symptoms in patients with stable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:160.
40. Parker JO, Farrel B, Lahely KA, Moe G: Effect of interval between doses on the development of tolerance to isosorbide dinitrate. *N Engl J Med* 1987; 316: 1440.
41. Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, Ford I, and Dargie HJ on behalf of the TIBET Study Group, The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET): Effects of atenolol, nifedipina SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. *Eur Heart J* 1996; 17: 96-103.

42. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S, Omblus R, for the Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group: Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992; 340: 1421.
43. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994, 344: 1383.
44. Jukema JW, Bruschke AV, van Boven AJ, et al: Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. *Circulation* 1995; 91: 2528-40.