

# Position paper ANMCO in collaborazione con ITACARE-P: Terapia anti-ischemica nei pazienti con sindrome coronarica cronica

Carmine Riccio<sup>1</sup>, Gian Francesco Mureddu<sup>2</sup>, Stefania Angela Di Fusco<sup>3</sup>, Maurizio Giuseppe Abrignani<sup>4</sup>, Francesco Orso<sup>5</sup>, Pier Luigi Temporelli<sup>6</sup>, Leonardo De Luca<sup>7</sup>, Francesco Fattiroli<sup>8</sup>, Pompilio Faggiano<sup>9</sup>, Marco Ambrosetti<sup>10</sup>, Federico Nardi<sup>11</sup>, Pasquale Caldarola<sup>12</sup>, Michele Massimo Gulizia<sup>13</sup>, Domenico Gabrielli<sup>7,14</sup>, Fabrizio Oliva<sup>15</sup>, Furio Colivicchi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>U.O.S.D. Follow-up del Paziente Post-Acuto, Dipartimento Cardio-Vascolare, AORN Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta

<sup>2</sup>Cardiologia Riabilitativa, Ospedale San Giovanni-Addolorata, Roma

<sup>3</sup>U.O.C. Cardiologia Clinica e Riabilitativa, Presidio Ospedaliero San Filippo Neri, ASL Roma 1, Roma

<sup>4</sup>U.O. Cardiologia, Presidio Ospedaliero P. Borsellino di Marsala, Asp Trapani, Trapani

<sup>5</sup>SODc Geriatria-UTIG e Cardiologia Geriatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

<sup>6</sup>Divisione di Cardiologia Riabilitativa, ICS Maugeri, IRCCS Gattico-Veruno (NO)

<sup>7</sup>U.O.C. Cardiologia, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma

<sup>8</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi, Firenze

<sup>9</sup>Fondazione Poliambulanza, Brescia

<sup>10</sup>Unità di Riabilitazione Cardiovascolare, ASST Crema, Ospedale Santa Marta, Rivolta d'Adda (CR)

<sup>11</sup>S.C. Cardiologia, Dipartimento Medico ASL AL, Ospedale Santo Spirito, Casale Monferrato (AL)

<sup>12</sup>U.O. Cardiologia-UTIC, Ospedale San Paolo, Bari

<sup>13</sup>U.O.C. Cardiologia, Ospedale Garibaldi-Nesima, Azienda di Rilievo Nazionale e Alta Specializzazione "Garibaldi", Catania

<sup>14</sup>Fondazione per il Tuo cuore - Heart Care Foundation, Firenze

<sup>15</sup>Unità di Cure Intensive Cardiologiche, Cardiologia 1-Emodinamica, Dipartimento Cardiotoracovascolare "A. De Gasperis", ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Over the last decade, pharmacological therapies for primary and secondary prevention of chronic coronary syndromes enriched with new agents have been demonstrated to be effective in reducing cardiovascular adverse events. However, currently available evidence on treatment for anginal symptom control is weaker. This position paper of the Italian Association of Hospital Cardiologists (ANMCO) aims to briefly report evidence that supports the use of anti-ischemic drugs for chronic coronary syndromes. Furthermore, we propose a therapeutic algorithm for the choice of the most appropriate drug on the basis of the clinical characteristics of the individual patient.

**Key words.** Angina; Chronic coronary syndrome; Ischemia; Pharmaco-therapy.

G Ital Cardiol 2023;24(7):571-580

## INTRODUZIONE

Le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) del 2019 sulle sindromi coronariche croniche (SCC)<sup>1</sup> definiscono in maniera chiara i fattori che influenzano la storia naturale dei pazienti affetti da SCC, riconoscendo, affianco all'intervento sullo stile di vita e una rivascularizzazione appropriata, il ruolo della terapia medica ottimale, che viene definita come una strategia che deve essere in grado sia di ridurre gli eventi attraverso la riduzione dei livelli lipidici, pressori, glicemici nonché del burden trombotico, sia di controllare i sintomi riducendo il carico ischemico.

In questi ultimi anni gli interventi terapeutici per la riduzione del rischio cardiovascolare si sono arricchiti di nuovi farmaci, basti pensare a quelli in grado di ridurre drasticamente il colesterolo LDL, quali gli inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9), l'acido bempedoico e inclisiran che hanno affiancato i farmaci tradizionalmente in uso quali statine ed ezetimibe, ma anche alle nuove strategie terapeutiche grazie alle evidenze degli studi PEGASUS-TIMI 54<sup>2</sup> e COMPASS<sup>3</sup>.

Per quanto concerne i farmaci per ridurre i sintomi anginosi le linee guida ESC del 2013<sup>4</sup> su quella che allora veniva chiamata cardiopatia ischemica cronica avevano suscitato alcune perplessità, fornendo raccomandazioni di classe IA all'utilizzo di farmaci come i betabloccanti ed i calcioantagonisti, raccomandazioni che erano basate sul parere di esperti più che su risultati di trial clinici randomizzati.

Nel documento ANMCO sulla cardiopatia ischemica cronica, pubblicato nel 2016<sup>5</sup>, si poneva l'accento sulla necessità di rivalutare queste raccomandazioni, fornendo un

© 2023 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 27.04.2023; accettato 29.04.2023.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

**Dr. Carmine Riccio** Corso Umberto 147, 80078 Pozzuoli (NA)  
e-mail: carmine.riccio8@icloud.com

algoritmo più rispondente alle evidenze e all'uso clinico nel "mondo reale". In particolare, veniva proposto, in caso di mancato controllo dei sintomi o di intolleranza all'uso dei betabloccanti, l'uso di ranolazina ed ivabradina. Successivamente un editoriale di Balla et al.<sup>6</sup>, partendo dallo stesso presupposto di una mancanza di convincenti evidenze nelle raccomandazioni riportate nelle linee guida ESC, proponeva un protocollo più simile a quello da noi proposto, con un approccio a diamante.

Nel 2019 le linee guida ESC hanno confermato lo stesso schema proposto nel 2013, non motivandolo con dati provenienti da nuovi studi. In considerazione delle nuove evidenze derivanti dallo studio ISCHEMIA<sup>7</sup>, dai dati del registro START<sup>8</sup> condotto su oltre 5000 pazienti affetti da cardiopatia ischemica cronica e seguiti da centri italiani, ed i recenti provvedimenti amministrativi sulla prescrivibilità e rimborsabilità della ranolazina, abbiamo ritenuto utile produrre un position paper sulla terapia per il controllo dei sintomi nei pazienti affetti da SCC. In questo documento prenderemo in rassegna i farmaci più comunemente utilizzati nella gestione della SCC e proponiamo una flow-chart che aiuti il cardiologo nella scelta del farmaco giusto, al paziente giusto, nel momento giusto.

## DEFINIZIONE DI ANGINA

Le linee guida europee sulle SCC del 2019<sup>1</sup> indicano che un'accurata anamnesi mirata ad indagare i sintomi è il cardine della diagnosi. Nello stesso documento viene ripresa integralmente la definizione di angina riportata nelle linee guida del 2013<sup>4</sup>, nonostante alcuni limiti per la sua trasposizione nella pratica clinica. Infatti, sia per l'"angina tipica" – disagio al petto con caratteristiche tipiche, provocato da stress fisico o emotivo, che regredisce con riposo o assunzione di nitrati – che per l'"angina atipica" – definita dalla presenza di due delle tre condizioni sopra citate – non di rado si hanno difficoltà nell'inquadrare il sintomo anginoso. Queste difficoltà sono dovute alle molteplici possibili presentazioni cliniche (ad esempio la dispnea) che non trovano collocazione in questa descrizione. La rilevanza di una corretta interpretazione del dolore toracico, sia in soggetti senza storia di cardiopatia che in coloro che hanno una pregressa diagnosi di cardiopatia ischemica, ha portato le società scientifiche cardiologiche statunitensi a produrre nel 2021 le linee guida di valutazione e diagnosi del dolore toracico<sup>9</sup>.

Nei pazienti con angina, la sintomatologia non solo gioca un ruolo fondamentale nella definizione della limitazione funzionale e nella percezione della qualità della vita, ma a seconda delle caratteristiche può anche essere associata ad una prognosi più sfavorevole. È noto da tempo che se la sintomatologia viene valutata con una scala che differenzia i sintomi in classi di crescente gravità, la severità dei sintomi è indicatore indipendente di peggiore prognosi<sup>10</sup>.

L'esperienza e la sensibilità del medico hanno certamente un ruolo determinante. D'altro canto, l'impiego di una strategia che consenta di rilevare i sintomi in modo sistematico permette di ridurre il rischio di non identificare soggetti che a causa di difficoltà comunicative o di autolimitazione della propria attività quotidiana, ad una valutazione poco attenta possono essere classificati come asintomatici. Una modalità di valutazione snella, di rapido uso, basata su risposte sì/no, con domande formulate in maniera semplice

e adattabile a pazienti diversi per età, condizione culturale, presentazione dei sintomi, può facilitare l'identificazione dei soggetti con angina<sup>11</sup>.

L'identificazione dell'angina ed il suo adeguato riconoscimento hanno un ruolo centrale, in quanto la variazione della stabilità e dello stato funzionale sono correlati ad un differente profilo di rischio ed impattano i processi decisionali da cui derivano le scelte su indagini strumentali e/o trattamenti terapeutici specifici e differenziati.

## EPIDEMIOLOGIA

A causa dell'aspetto multiforme dell'angina pectoris stabile e poiché essa non è un evento "hard" ma un dato anamnestico soggettivo, non sempre adeguatamente raccolto nel contesto di un ricovero ospedaliero, la sua epidemiologia è difficile da determinare<sup>5</sup>. Il giudizio clinico, ai fini epidemiologici, può essere integrato dall'uso di appositi questionari, come il Rose Angina Questionnaire<sup>12</sup>, utilizzati in alcuni registri di popolazione.

Negli adulti di età compresa tra 40 e 79 anni, la prevalenza di angina è stimata tra il 4% e il 7% e oltre il 10% negli individui di età >80 anni<sup>13</sup>. L'incidenza annuale di nuovi casi di angina pectoris è dell'1% circa nelle popolazioni occidentali di età 45-65 anni e cresce progressivamente con l'aumentare dell'età<sup>14</sup>. I dati NHANES negli Stati Uniti indicano che l'incidenza annuale di angina si è ridotta da 4 a 3.4 milioni di individui (1988-1994 vs 2009-2012)<sup>15</sup>. È stato, inoltre, osservato che nel primo anno dopo un bypass aortocoronarico, il 9.8% dei pazienti si ricovera per angina<sup>16</sup>.

Si stima che nei paesi occidentali la prevalenza dell'angina sia di 30 000-40 000 casi/milione di abitanti e che vi siano 30 pazienti con angina per ogni paziente ricoverato per infarto miocardico acuto<sup>17</sup>. La Tabella 1 riporta i dati di alcuni dei più recenti studi epidemiologici sulla prevalenza dell'angina pectoris<sup>15,18-26</sup>.

Tra i pazienti stabili si è osservata una relazione diretta tra frequenza di episodi anginosi e costi sanitari complessivi. In particolare, dopo un evento coronarico acuto, i pazienti sintomatici per angina richiedono un impiego di risorse 2 volte superiore rispetto ai pazienti asintomatici<sup>27</sup>.

Per quanto riguarda la storia naturale dell'angina stabile, si stima una mortalità annuale dell'1.2-2.4%, simile a quella dei soggetti ad alto rischio in prevenzione secondaria, e un tasso di eventi coronarici tra lo 0.6% e il 2.7%<sup>28</sup>. I dati del mondo reale<sup>14</sup> sono lievemente più pessimistici. Nel Primary Prevention Study, che ha valutato la prognosi nel lungo periodo, ad un follow-up di 14 anni la sopravvivenza dei pazienti con angina stabile è risultata pari al 53%<sup>29</sup>. La prognosi dei pazienti con cardiopatia ischemica cronica varia comunque considerevolmente sulla base delle caratteristiche anatomiche, cliniche e funzionali basali e degli interventi terapeutici ricevuti.

In molti pazienti sottoposti a test di imaging per sospetta angina la causa non è un'aterosclerosi coronarica ostruttiva<sup>30</sup>, ma una malattia microvascolare o uno spasmo coronarico, forme attualmente classificate come ANOCA (*angina and non-obstructed coronary arteries*). La descrizione dell'epidemiologia di questi pazienti è molto complessa, anche per la mancanza di test diagnostici standardizzati. La prevalenza di malattia microvascolare nei pazienti con ANOCA è maggiore nelle donne e varia da un terzo a due terzi circa<sup>31,32</sup>. In una

**Tabella 1.** Dati epidemiologici relativi all'angina pectoris desunti da alcuni recenti studi.

Autore	Anno	Contesto	Principali risultati
Forouzanfar et al. <sup>18</sup>	2012	Lo studio Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors ha valutato in 21 regioni mondiali, dal 1990 al 2010, alcune sequele non fatali della cardiopatia ischemica, tra cui l'angina pectoris stabile.	Una diagnosi autoriportata sovrastima in modo significativo la prevalenza rispetto a una diagnosi definita di angina, ottenuta con il Rose Angina Questionnaire.
Moran et al. <sup>19</sup>	2014	Revisione sistematica con metodologie di meta-regressione sulla prevalenza globale e regionale di angina stabile per età e sesso nel 1990 e nel 2010.	Nel periodo considerato la prevalenza standardizzata per età si è ridotta a livello globale; non evidenza di una maggiore prevalenza nelle donne.
Will et al. <sup>15</sup>	2014	Utilizzando i dati della National Health and Nutrition Examination Survey, negli Stati Uniti, gli autori hanno calcolato i tassi grezzi e standardizzati di prevalenza dell'angina pectoris valutata con il Rose Angina Questionnaire e chiedendo agli intervistati se un professionista medico avesse loro diagnosticato un'angina pectoris.	Nel periodo 2009-2012 la prevalenza di angina pectoris negli ultraquarantenni era di 3.4 milioni (IC 95% 2.8-4.0) (quando valutata con il Rose Angina Questionnaire) e 4.5 milioni (IC 95% 3.5-5.1) (nei pazienti con anamnesi positiva).
Will et al. <sup>20</sup>	2014	Dati degli Stati Uniti dalla National Ambulatory Medical Care Survey, combinati con quelli della National Hospital Ambulatory Medical Care Survey.	Le visite ambulatoriali per angina pectoris si sono ridotte da 3.6 milioni circa (1995-1998) a 2.3 milioni circa (2007-2010) (p<0.05).
Giampaoli et al. <sup>21</sup>	2014	L'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare (OEC) e, più recentemente, l'OEC/Health Examination Survey (HES), condotto dall'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con ANMCO, fanno parte del Progetto CUORE, Epidemiologia e Prevenzione delle Malattie Cerebro e Cardiovascolari ( <a href="http://www.cuore.iss.it">http://www.cuore.iss.it</a> ). In queste indagini, condotte su campioni di età compresa tra 35 e 75 anni, i soggetti positivi al Rose Angina Questionnaire sono stati considerati casi di angina pectoris.	30 000 pazienti per milione di abitanti sono affetti da angina stabile e la prevalenza è più alta nelle donne. La prevalenza dell'angina stabile è in aumento, dall'1.9% negli uomini e dal 3.7% nelle donne (1998-2002) al 2.6% e 4.2% (2008-2012). Considerando l'aumento della popolazione anziana, si stima che in Italia ci siano ancora circa 1.5 milioni di pazienti con angina stabile.
Alonso et al. <sup>22</sup>	2015	Studio trasversale su un campione rappresentativo della popolazione spagnola di età >40 anni (n=8378, età media 59.2 anni). È stata considerata la presenza di angina nei partecipanti che con il Rose Angina Questionnaire avevano una diagnosi di angina definita o se l'angina era confermata da un cardiologo o da un'anamnesi di pregressa sindrome coronarica acuta o rivascolarizzazione coronarica.	La prevalenza di angina definita era 2.6% (IC 95% 2.1-3.1%) ed era maggiore nelle donne (2.9%) rispetto agli uomini (2.2%), mentre quella di angina confermata era 1.4% (IC 95% 1.0-1.8%), senza differenze significative tra i sessi. La prevalenza di angina definita aumenta con l'età (0.7% da 40 a 49 anni e 7.1% negli ultrasessantenni).
Kureshi et al. <sup>23</sup>	2017	Pazienti ambulatoriali nello studio statunitense Angina Prevalence and Provider Evaluation of Angina Relief (APPEAR).	Tra i pazienti con storia di cardiopatia ischemica, il 32.7% ha auto-riferito almeno un episodio di angina nell'ultimo mese; di questi, il 23.3% ha riportato sintomi giornalieri o settimanali e il 56.3% di questi ultimi stava assumendo almeno due farmaci antianginosi.
Jaeschke et al. <sup>24</sup>	2020	Dati sulle patologie cardiovascolari riportati da 101 806 partecipanti (età 20-75 anni, 46% uomini) da 18 centri dello studio di popolazione German National Cohort (GNC, NAKO Gesundheitsstudie).	Il 4.8% degli uomini e l'1.5% delle donne hanno riportato una pregressa diagnosi di angina pectoris.
Blumenthal et al. <sup>25</sup>	2021	1612 pazienti con cardiopatia ischemica in un network di cliniche di cure primarie nel Massachusetts. La prevalenza di angina è stata misurata con il Seattle Angina Questionnaire-7.	Il 21.2% ha riportato sintomi di angina almeno una volta al mese; tra questi, il 12.5% ha riportato sintomi giornalieri o settimanali e l'8.7% ha riportato sintomi mensili.
Tsao et al. <sup>26</sup>	2023	Dati NHANES 2017-2020, Stati Uniti.	La prevalenza complessiva di angina è del 3.9% (4.3% uomini, 3.6% donne). La prevalenza nelle diverse fasce di età negli uomini e nelle donne è, rispettivamente, 0.6/0.6% (20-39 anni), 4.6/4.5% (40-59 anni), 10.3/6.6% (60-79 anni) e 8.6/10% (>80 anni).

IC, intervallo di confidenza.

recente revisione sistematica della letteratura è stata evidenziata una prevalenza del 30%<sup>33</sup>. I pazienti con ischemia in assenza di aterosclerosi coronarica, specie le donne, hanno un rischio di nuovi eventi cardiaci superiore alla popolazione generale<sup>34</sup>. Uno studio finlandese ha rilevato un'incidenza annuale di angina vasospastica di 2.29/100 000 soggetti; in questi pazienti, la mortalità cardiovascolare a 3 anni è risultata pari all'11.1%<sup>35</sup>.

## COSA DICONO LE LINEE GUIDA

L'obiettivo della terapia anti-ischemica nelle SCC è la minimizzazione o eliminazione nel lungo periodo del sintomo angina e dell'ischemia da sforzo. Tale obiettivo può essere ottenuto attraverso interventi sinergici sullo stile di vita, con la pratica di attività fisica regolare e l'eventuale rivascolarizzazione coronarica – perseguendo allo stesso tempo la massima aderenza alla terapia medica basata sull'evidenza.

Le linee guida ESC del 2019<sup>1</sup> raccomandano che la scelta iniziale di un farmaco anti-ischemico (o antianginoso), per il controllo dei sintomi nel lungo periodo e indipendentemente dalla relativa efficacia, sia basata sul grado atteso di tolleranza, sulle interazioni con la concomitante terapia e sulle preferenze del paziente stesso, con necessità di rivalutazione a 2-4 settimane dall'inizio del trattamento. I betabloccanti e i calcioantagonisti – da soli o in combinazione – sono considerati di prima scelta con classe di raccomandazione IA, mentre i nitrati a lunga durata d'azione, la ranolazina, il nicorandil, l'ivabradina e la trimetazidina vengono posti in seconda linea (classe IIaB). L'approccio "stepwise" raccomandato dalle linee guida – nella sua formulazione standard – prevede quindi in prima battuta l'impiego di un betabloccante o di un calcioantagonista diidropiridinico, in seconda battuta la loro associazione e successivamente al terzo e quarto step l'aggiunta del farmaco di seconda linea singolo o multiplo. Nell'ambito delle raccomandazioni delle linee guida, l'utilizzo *ab initio* della terapia di seconda linea – da sola o in combinazione con farmaci di prima linea – può essere preso in considerazione (classe IIb) ed è generalmente limitato alle situazioni di bradicardia, ipotensione o scarsa tolleranza. In questo caso, per quanto concerne ranolazina e trimetazidina, viene specificato che l'utilizzo è mirato alla riduzione della frequenza degli attacchi anginosi e all'incremento della tolleranza allo sforzo. Completano le principali raccomandazioni sulla terapia anti-ischemica l'indicazione all'utilizzo dei nitrati a breve durata d'azione per il rapido sollievo dell'attacco anginoso, il ruolo elettivo di calcioantagonisti e nitrati a lunga durata d'azione nelle forme microvascolari e vasospastiche (soprattutto nifedipina in presenza di stent) e la controindicazione assoluta all'utilizzo di nitrati nei casi di cardiomiopatia ipertrofica o uso di inibitori delle fosfodiesterasi.

Le linee guida europee del 2019 non presentano in questa sezione significative variazioni rispetto alla precedente edizione del 2013<sup>4</sup> (con le opportune contestualizzazioni dovute al passaggio da "stable coronary artery disease" a "chronic coronary syndrome") e si differenziano dal documento italiano intersocietario del 2016<sup>5</sup>. In quest'ultimo, la terapia di prima linea indicata è limitata al solo utilizzo del betabloccante, cui può seguire in seconda battuta – in caso di sintomi non controllati, controindicazioni o intolleranza – l'impiego di ranolazina o l'associazione con ivabradina limitatamente ai pazienti in ritmo sinusale, frequenza cardiaca  $\geq 70$  b/min e disfunzione ventricolare sinistra.

### Betabloccanti

L'introduzione dei betabloccanti nel trattamento della cardiopatia ischemica cronica risale al 1960 e rimane tuttora il caposaldo della terapia antianginosa<sup>36</sup>. Le linee guida europee del 2019 raccomandano i betabloccanti, da soli o in associazione con calcioantagonisti, come prima linea (classe IA) per il controllo della frequenza cardiaca e dei sintomi nei pazienti affetti da SCC<sup>1</sup>. Bloccando l'effetto delle catecolamine sui recettori adrenergici, questa classe farmacologica riduce la frequenza cardiaca e l'inotropismo, garantendo così una diminuzione globale del consumo miocardico di ossigeno e, tramite il prolungamento della fase diastolica, un aumento della perfusione miocardica. I betabloccanti, inoltre, riducendo la tachicardia riflessa, aumentano la tollerabilità di altre classi farmacologiche indicate per l'angina (ad esempio calcioantagonisti diidropiridinici, nitrati e nicorandil).

I principali benefici attesi da un farmaco nel trattamento della cardiopatia ischemica cronica sono la capacità di migliorare la sintomatologia anginosa e la capacità di migliorare la prognosi, in particolare ridurre la mortalità.

In termini di prognosi, sulla base delle evidenze sinora disponibili, i betabloccanti sembrano ridurre significativamente la mortalità (per tutte le cause e per cause cardiovascolari) solo nei pazienti ischemici con recente infarto miocardico acuto e nei pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra<sup>37</sup>. Inoltre, nei soggetti con pregresso infarto riducono l'incidenza di reinfarto e di eventi cardiovascolari maggiori. In questo contesto, la durata ottimale della terapia betabloccante dopo infarto miocardico acuto (senza disfunzione sistolica) non è chiara. Le evidenze per supportare un beneficio prognostico significativo sulla mortalità nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica cronica stabile, senza recente infarto e/o disfunzione sistolica, sono limitate. Probabilmente la bassa incidenza di eventi cardiovascolari nella SCC è una delle ragioni principali per cui è difficile dimostrare un beneficio statisticamente significativo in termini di mortalità, nonostante ci sia un trend in tal senso. D'altro canto, è invece assodato che i betabloccanti riducano gli episodi anginosi e la soglia di comparsa dei sintomi in tutti i pazienti affetti da cardiopatia ischemica cronica. Affinché il beneficio sintomatologico sia massimo, è opportuno che il dosaggio dei betabloccanti sia modulato al fine di raggiungere una frequenza cardiaca a riposo soddisfacente (55-60 b/min), senza eccessivi incrementi durante l'esercizio. Nella pratica clinica "real-world" questi target di frequenza cardiaca sono raramente raggiunti, principalmente causa di un frequente sotto-dosaggio dei betabloccanti<sup>38</sup>.

Vari e differenti agenti betabloccanti, indipendentemente dalla loro selettività sui beta- e alfa-recettori, hanno dimostrato capacità simili nel ridurre i sintomi anginosi<sup>39</sup> (Tabella 2). Per tale motivo la scelta clinica del betabloccante nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica cronica dipende principalmente dalle comorbidità dei pazienti<sup>40</sup>. Per esempio, gli agenti beta-1 selettivi andrebbero preferiti in pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva, diabete mellito con episodi di ipoglicemia, ateromasia degli arti inferiori con segni clinici di vasocostrizione periferica. Viceversa, i pazienti con tendenza a valori pressori elevati potrebbero giovare maggiormente di un agente alfa- e betabloccante. Infine, seppur poco utilizzati in pratica clinica, i betabloccanti con attività simpaticomimetica intrinseca potrebbero essere considerati in pazienti con tendenza alla bradicardia, in cui spesso i betabloccanti non vengono introdotti.

### Calcioantagonisti

Sebbene i calcioantagonisti o bloccanti i canali del calcio possano migliorare i sintomi di angina e di ischemia miocardica<sup>41</sup>, non ci sono dati a sostegno di un beneficio sulla mortalità o sulla riduzione di eventi maggiori cardiovascolari in pazienti con SCC<sup>40-44</sup>. Nell'angina stabile pochi trial hanno dimostrato un beneficio sulla morbilità cardiovascolare rispetto al placebo<sup>45,46</sup>.

Tra i farmaci non diidropiridinici, il verapamil ha indicazione per l'angina da sforzo, vasospastica e instabile. L'efficacia antianginosa è stata riportata simile a quella del metoprololo<sup>47</sup>. Il diltiazem presenta meno effetti collaterali rispetto al verapamil ed ha indicazione nel trattamento dell'angina da sforzo. Come il verapamil, agisce mediante vasodilatazione periferica e coronarica, associata ad un modesto effetto ino-

**Tabella 2.** Caratteristiche dei principali betabloccanti utilizzati nella cardiopatia ischemica cronica.

Agente	Azione recettoriale	Dosaggio di mantenimento	Rapporto di potenza	ISA	Emivita (h)
Bisoprololo	B1	50-100 mg bid	10	0	7-15
Metoprololo*	B1	200 mg/die	1	0	3-5
Atenololo	B1	50-100 mg/die	1	0	6-9
Carvedilolo	B1/B2/A1	3.125-50 mg bid	10	0	6-10
Nebivololo	B1 + NO	5-10 mg/die	10	0	10
Labetalolo	B1/B2/A1	100-400 mg bid	0.3	0	6
Propranololo	B1/B2	80-320 mg bid	1	0	3-5
Acebutololo	B1	200-600 mg bid	0.3	+	3-4
Nadololo	B1/B2	40-80 mg/die	1	0	14-25

ISA, attività simpaticomimetica intrinseca; NO, ossido nitrico.

Rapporto di potenza relativo rispetto al propranololo.

\*Tartarato.

tropo negativo ed inibizione del nodo del seno. Non sono disponibili studi di confronto tra diltiazem e verapamil. L'uso di calcioantagonisti non diidropiridinici nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra non è consigliato<sup>1</sup>.

Tra i calcioantagonisti diidropiridinici, la nifedipina a lento rilascio (GITS, *gastro-intestinal therapeutic system*) è stata testata nello studio ACTION in aggiunta alla terapia convenzionale (costituita in larga misura dai betabloccanti) alla dose di 60 mg/die. Lo studio ha dimostrato che la nifedipina GITS riduceva gli interventi coronarici nei pazienti con angina instabile; tuttavia non è risultata efficace nel ridurre gli eventi cardiovascolari maggiori né migliorava la sopravvivenza<sup>45</sup>.

In pazienti con SCC, l'amlodipina (5-10 mg/die)<sup>47</sup> ha dimostrato di ridurre l'ischemia indotta dall'esercizio più efficacemente rispetto all'atenololo 50 mg/die. L'associazione tra uso di betabloccanti o calcioantagonisti<sup>48</sup> ed esiti clinici in pazienti con SCC stabile è stata analizzata nel registro longitudinale osservazionale prospettico CLARIFY che ha incluso 22 006 pazienti con SCC stabile. L'endpoint primario era la morte per tutte le cause. Gli endpoint secondari erano la morte cardiovascolare e il composito di morte cardiovascolare/infarto del miocardio non fatale<sup>48</sup>. Il gruppo in terapia con calcioantagonisti comprendeva più donne, anziani ed una maggiore prevalenza di comorbilità e sintomi anginosi. Complessivamente il tasso di mortalità era di 1.80% pazienti/anno. Dall'analisi multivariata, non è risultata alcuna associazione tra l'uso di calcioantagonisti al basale e gli esiti<sup>48</sup>. Di fatto, l'impiego dei calcioantagonisti nel trattamento della cardiopatia ischemica cronica nella pratica clinica è ridotto all'angina vasospastica e, come alternativa, ai betabloccanti per il controllo della frequenza cardiaca e dei sintomi (classe IA)<sup>1</sup>. L'associazione con i betabloccanti può essere presa in considerazione (classe IIaB)<sup>1</sup> se i sintomi anginosi non sono controllati tenendo conto che l'associazione comporta un maggior rischio di bradicardia e ipotensione<sup>5</sup>. Globalmente, in merito all'uso dei calcioantagonisti, l'indicazione delle linee guida ESC del 2019 rimane debole e supportata da studi ormai datati.

### Nitrati

I nitrati sono farmaci impiegati nel trattamento sintomatico dell'angina e vengono distinti in due principali categorie sulla base della durata d'azione<sup>1</sup>.

I nitrati a lunga durata d'azione sono utilizzati nel trattamento cronico dell'angina. Possono essere somministrati per via orale o attraverso cerotti transdermici. Quando assunti per un periodo prolungato provocano tolleranza con perdita di efficacia (tachifilassi); ciò è necessario un "periodo finestra" (solitamente nelle ore notturne) libero dall'esposizione ai nitrati della durata di circa 10-12 h. In letteratura ci sono pochi dati di confronto sull'efficacia dei nitrati rispetto ad altri trattamenti antianginosi<sup>49-51</sup>. Gli effetti indesiderati più comuni sono l'ipotensione, la cefalea e le vampate di calore. Particolare attenzione deve essere posta nel paziente anziano e nei pazienti con disautonomie (es. diabete, amiloidosi, malattia di Parkinson) poiché possono aggravare l'ipotensione ortostatica e aumentare il rischio di caduta. Le controindicazioni includono la cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, la stenosi valvolare aortica e la co-somministrazione con inibitori delle fosfodiesterasi (ad es. sildenafil) o stimolatori della guanilato ciclasi come riociguat<sup>1</sup>. Anche a causa del rischio degli effetti collaterali sopradescritti i nitrati sono da considerare come terapia di seconda/terza linea quando altri trattamenti sono controindicati, poco tollerati o insufficienti per controllare i sintomi.

I nitrati a breve durata d'azione sono utilizzati per il trattamento degli episodi acuti di angina. Esistono formulazioni in compresse o spray (ad azione più rapida) sublinguali di nitroglicerina<sup>52</sup>. Possono essere somministrati da un operatore sanitario oppure dal paziente (e/o dal caregiver) dopo opportuna educazione sul riconoscimento dei sintomi anginosi e sulle modalità di assunzione. Il paziente dovrà essere in clinostatismo per prevenire il rischio di episodi sincopali conseguenti alla rapida riduzione dei valori pressori e assumere nitroglicerina (0.3-0.6 mg compressa o 0.4 mg spray sublinguale) oppure isosorbide dinitrato (5 mg per via sublinguale) ogni 5 min fino alla scomparsa del dolore per un massimo di tre somministrazioni. In caso di primo episodio o di persistenza di angina il paziente deve essere istruito sulla necessità di assistenza medica immediata.

### Nicorandil

Il nicorandil è un derivato nitrato della nicotinamide con effetti antianginosi simili ai betabloccanti e ai calcioantagonisti<sup>53</sup>. Oltre all'effetto antianginoso, nello studio IONA il nicorandil



ha ridotto significativamente l'endpoint composito di morte per malattia coronarica, infarto miocardico non fatale o ricovero ospedaliero non pianificato per sospetti sintomi anginosi rispetto a placebo, senza un beneficio significativo sui primi due componenti dell'endpoint composito<sup>54</sup>. L'utilizzo del nicorandil è associato a effetti collaterali non trascurabili che includono nausea, vomito e ulcerazioni orali, intestinali e della mucosa potenzialmente gravi. Il farmaco non è approvato per l'uso clinico negli Stati Uniti e in Italia.

### Ranolazina

È noto da tempo l'impatto della ranolazina sulla durata dell'esercizio e sulla frequenza degli attacchi anginosi. Particolare attenzione meritano i dati emersi dallo studio CARISA<sup>55</sup>. Lo studio CARISA può essere preso in considerazione in questo contesto in quanto prevedeva l'associazione di ranolazina con betabloccanti, diltiazem o amlodipina in pazienti con angina cronica stabile sintomatici. L'aggiunta di ranolazina alla terapia betabloccante determinava rispetto al placebo un incremento significativo della durata dell'esercizio e del tempo di esordio dell'angina, ed un incremento del tempo al sottoslivellamento di 1 mm del tratto ST; determinava inoltre una riduzione significativa della frequenza settimanale degli attacchi anginosi e del consumo di nitroglicerina al bisogno.

In uno studio controllato con placebo condotto su 6560 pazienti con sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST, l'aggiunta di ranolazina al trattamento standard non si è dimostrata efficace nel ridurre l'endpoint primario di morte cardiovascolare, infarto miocardico o ischemia ricorrente<sup>56</sup>. Tuttavia, nel sottogruppo relativamente ampio di pazienti con angina cronica (n=3565) sono state osservate riduzioni significative di ischemia ricorrente, peggioramento dell'angina e intensificazione della terapia antianginosa<sup>57</sup>.

Nello studio RIVER-PCI, che ha studiato 2651 pazienti con anamnesi di angina cronica e rivascolarizzazione incompleta dopo angioplastica coronarica, la ranolazina non ha ridotto l'incidenza dell'endpoint composito di rivascolarizzazione guidata dall'ischemia o ospedalizzazione senza rivascolarizzazione né ha ridotto l'incidenza del sintomo "angina" a 1 anno<sup>58</sup>.

In definitiva, l'uso della ranolazina per il controllo dei sintomi nella SCC andrebbe considerato in associazione ai betabloccanti nei pazienti con angina, oppure come prima scelta nei pazienti con controindicazioni all'uso dei betabloccanti. La ranolazina possiede inoltre particolari evidenze cliniche di efficacia anti-ischemica ed antianginosa nei pazienti diabetici ed in quelli con angina microvascolare.

Tuttavia, secondo le ultime linee guida ESC i risultati a disposizione supportano l'uso della ranolazina come farmaco di seconda linea nei pazienti con SCC e angina refrattaria nonostante gli agenti antianginosi comunemente usati come i calcioantagonisti e/o nitrati a lunga durata d'azione difettino di chiare e recenti evidenze scientifiche<sup>1</sup>.

### Ivabradina

È stato riportato che l'ivabradina non è inferiore all'atenololo o all'amlodipina nel trattamento dell'angina e dell'ischemia nei pazienti con SCC. L'aggiunta di ivabradina 7.5 mg bid alla terapia con atenololo ha infatti fornito un migliore controllo della frequenza cardiaca e dei sintomi anginosi<sup>59</sup>. Tuttavia, nello studio BEAUTIFUL, condotto su 10917 pazienti con malattia coronarica e frazione di eiezione ventricolare sinistra <40%, il trattamento con ivabradina non aveva influen-

zato l'endpoint primario composito di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per infarto o scompenso cardiaco, anche se vi era un beneficio sugli endpoint secondari (ricovero per infarto fatale e non fatale e rivascolarizzazione miocardica)<sup>60</sup>. Inoltre, nello studio SIGNIFY, condotto su 19 102 pazienti con cardiopatia ischemica stabile senza scompenso cardiaco, con frazione di eiezione >40% e frequenza cardiaca >70 b/min in ritmo sinusale, l'aggiunta di ivabradina non determinava una riduzione significativa dell'endpoint composito di morte cardiovascolare e infarto miocardico ad un follow-up di 27.8 mesi<sup>61</sup>. Nel 2014, la European Medicines Agency (EMA) ha emesso raccomandazioni per ridurre il rischio di bradicardia e ha posto l'ivabradina sotto monitoraggio aggiuntivo<sup>62</sup>.

Complessivamente, questi risultati hanno indotto le linee guida ESC a raccomandare l'uso dell'ivabradina come farmaco di seconda linea nei pazienti con SCC<sup>1</sup>.

### Trimetazidina

La trimetazidina a differenza di betabloccanti, calcioantagonisti e nitrati, non ha alcun impatto sui parametri emodinamici<sup>63</sup>. Una metanalisi del 2014 di 13 studi, prevalentemente cinesi, comprendenti 1628 pazienti ha mostrato che il trattamento con trimetazidina in aggiunta ad altri farmaci antianginosi era associato a un numero medio settimanale inferiore di attacchi di angina, minor uso di nitroglicerina, e più lunga durata dell'esercizio rispetto al trattamento con altri farmaci antianginosi<sup>64</sup>.

Questi risultati, secondo le linee guida europee, supportano l'uso della trimetazidina come farmaco di seconda linea in pazienti con SCC i cui sintomi non sono adeguatamente controllati o che sono intolleranti ad altri medicinali per l'angina pectoris<sup>64</sup>.

## I DATI DEL MONDO REALE

I dati più recenti sull'impiego delle terapie anti-ischemiche nella realtà italiana derivano dallo studio START, un registro prospettico, multicentrico, che ha incluso pazienti affetti da SCC ed aveva lo scopo di descrivere le caratteristiche cliniche, le modalità di trattamento, l'aderenza alle attuali linee guida, nonché il decorso clinico ad 1 anno di questa eterogenea popolazione di pazienti. A questo studio hanno aderito 183 cardiologie italiane ben distribuite su tutto il territorio nazionale che hanno incluso nell'arco di 3 mesi 5070 pazienti consecutivi dimessi da un ricovero ordinario o visitati in regime di day hospital oppure gestiti a livello ambulatoriale<sup>8</sup>. Tra i pazienti inclusi nello studio, il 20% era di sesso femminile, il 25% presentava un'età ≥75 anni, il 68% una storia di infarto ed il 72% una pregressa rivascolarizzazione miocardica, il 31% era diabetico ed il 75% dislipidico. Considerando gli esami strumentali eseguiti negli ultimi 6 mesi precedenti l'arruolamento, un ecocardiogramma transtoracico era stato eseguito nel 66% dei pazienti, mentre una coronarografia nel 45% dei casi. Di contro, i test per la valutazione dell'ischemia miocardica, fortemente raccomandati dalle attuali linee guida, sono stati eseguiti in meno del 10% dei pazienti. Per quanto concerne le terapie farmacologiche raccomandate, i betabloccanti sono stati utilizzati nel 77% dei casi, gli ACE-inibitori nel 53%, i sartani nel 25%, i calcioantagonisti nel 20%, le statine nel 93%, i nitrati nell'11%, l'ivabradina nel 7% e la ranolazina nel 12%<sup>65,66</sup>. Un'analisi del registro ha valutato l'impiego delle terapie farmacologiche tra i 3714 (73.2%) pazienti senza angina all'arruolamento e i 1356

(26.8%) con angina<sup>66</sup>. Quest'ultimo gruppo di pazienti ha ricevuto più frequentemente rispetto a quelli senza angina differenti combinazioni di terapie di prima linea e antianginose (Figura 1). In particolare, statine, diuretici, omega-3, antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi ed anticoagulanti orali erano più frequentemente prescritti nei pazienti asintomatici mentre antiaggreganti ed antianginosi erano maggiormente prescritti in caso di angina. In generale, i pazienti con angina ricevevano meno spesso una terapia medica ottimale, come definita dalle linee guida (aspirina o tienopiridine, betabloccanti e statina) rispetto agli asintomatici dell'intera coorte di studio (67.0% vs 70.1%,  $p=0.03$ ), e una terapia medica ottimale (aspirina o tienopiridine, betabloccanti, statina e ACE-inibitori o sartani) nei pazienti eleggibili (54.4% vs 58.5%,  $p=0.02$ )<sup>66</sup>.

## DISCUSSIONE

Le ultime linee guida ESC del 2019<sup>1</sup>, oltre a ridefinire la cardiopatia ischemica cronica come SCC e ad evidenziare i fenotipi clinici che la caratterizzano, hanno puntualizzato il ruolo della terapia medica ottimale, definita come una terapia in grado di prevenire gli eventi e controllare i sintomi. Sulla prevenzione degli eventi, abbiamo assistito in questi ultimi anni alla presentazione di nuovi farmaci, basti pensare al corredo farmacologico a nostra disposizione per ridurre il colesterolo LDL<sup>68-70</sup> e alla definizione di nuove strategie per ridurre il burden trombotico<sup>71</sup>.

Più controversa è la definizione di quali farmaci utilizzare e con quali priorità nel trattamento dei sintomi anginosi. Le precedenti linee guida avevano proposto una flow-chart in cui venivano posti in prima linea betabloccanti e calcioantagonisti e solo successivamente nitrati, ranolazina ed ivabradina. A supporto di questa indicazione venivano presentati dati derivanti da studi datati e basati su casistiche non solo limitate, ma caratterizzate da pazienti con profilo clinico ed interventi terapeutici molto differenti dagli attuali. In particolare, a supporto dell'indicazione dei calcioantagonisti, veniva indicata una voce bibliografica relativa ad uno studio di oltre 25 anni fa, basato su una casistica di 100 pazienti, in cui la diagnosi di ischemia veniva fatta attraverso la registrazione dinamica Holter dell'ECG delle 24 h.

Nel documento ANMCO del 2016 si era proposto uno schema diverso, che sulla base di evidenze di benefici in termini di controllo dei sintomi, innalzamento della soglia ischemica, e di minori effetti collaterali ed interferenze con altri farmaci, proponeva la ranolazina e, in caso di bassa frazione di eiezione e di ritmo sinusale, l'ivabradina, come farmaci di prima scelta in caso di intolleranza ai betabloccanti o di mancato controllo dei sintomi nei pazienti già in terapia con betabloccanti<sup>5</sup>.

A conferma di questa diversa impostazione, Balla et al.<sup>6</sup> sottolineavano come le indicazioni delle linee guida riflettesero più un parere di singoli che non il frutto di chiare evidenze scientifiche, laddove farmaci più recenti quali ranolazina

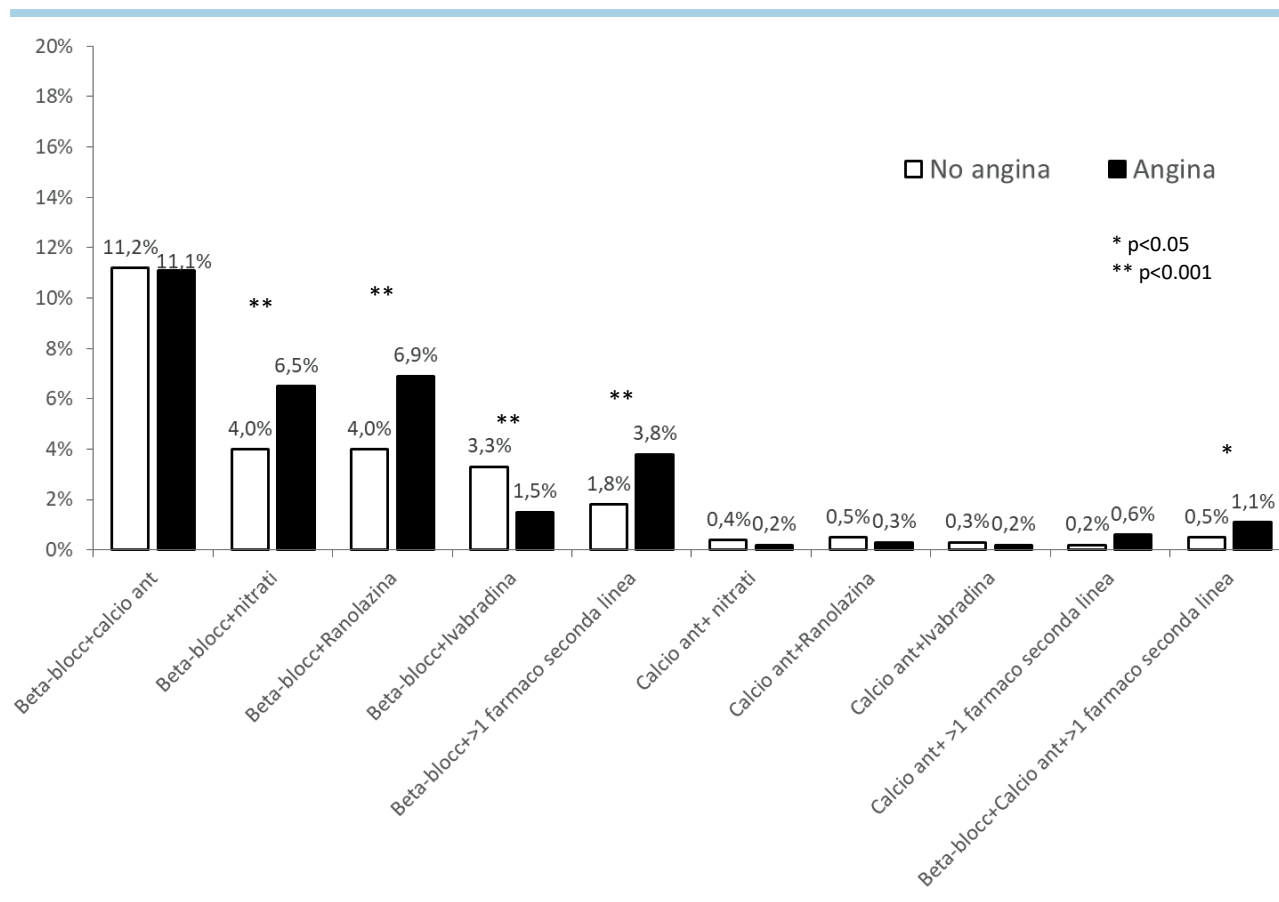
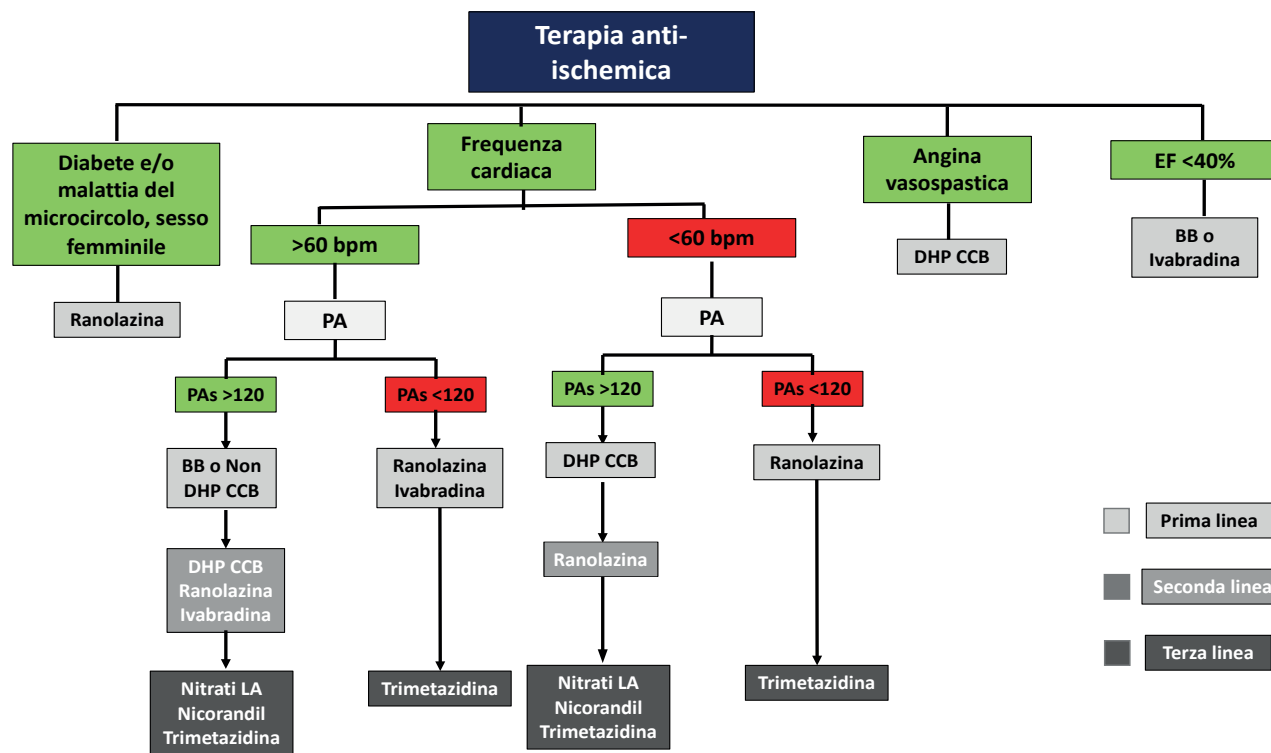


Figura 1. Impiego dei farmaci anti-ischemici: dati derivati dallo studio START<sup>66</sup>.



**Figura 2.** Flow-chart per l'impiego della terapia anti-ischemica nella sindrome coronarica cronica.

BB, betabloccante; DHP CCB, calcioantagonista diidropiridinico; EF, frazione di eiezione; LA, a lunga durata d'azione; PA, pressione arteriosa; PAs, pressione arteriosa sistolica.

ed ivabradina, pur non avendo dimostrato riduzione di eventi, avevano maggiori evidenze di efficacia nel controllo dei sintomi e nel miglioramento della qualità di vita dei pazienti. Veniva proposto, pertanto, un approccio a diamante che lasciasse libertà al cardiologo di personalizzare la terapia in base alla tipologia del paziente.

Nel 2019 la pubblicazione delle nuove linee guida ESC ha di fatto riportato quasi integralmente la vecchia impostazione, dando anzi maggior risalto all'impiego dei nitroderivati, anch'essi supportati da studi di oltre 20 anni prima, condotti in epoca pre-angioplastica, basati su casistiche limitate. Ribadivano, inoltre, l'indicazione dei calcioantagonisti come farmaci di prima scelta insieme ai betabloccanti, in caso di mancato controllo dei sintomi, o da soli in caso di intolleranza al loro utilizzo.

In questo nostro documento, dopo un'attenta rivalutazione delle evidenze scientifiche, considerando anche i dati provenienti dal mondo reale, proponiamo una flow-chart che, in base alle caratteristiche cliniche del paziente, identifica la terapia per la quale vi sono più evidenze scientifiche

a supporto, nella direzione dell'auspicata "medicina di precisione" (Figura 2).

## RIASSUNTO

Nell'ultimo decennio la terapia farmacologica per la prevenzione primaria e secondaria delle sindromi coronariche croniche si è arricchita di nuovi agenti dimostratisi efficaci nel ridurre il rischio di eventi avversi. Le evidenze tuttora disponibili relativamente ai trattamenti mirati al controllo dei sintomi anginosi sono invece meno forti. L'obiettivo del presente position paper dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) è quello di riportare in maniera sintetica le evidenze a supporto dell'utilizzo degli agenti terapeutici comunemente usati come terapia anti-ischemica nella sindrome coronarica cronica. In aggiunta, viene proposto un algoritmo terapeutico per la scelta del farmaco più appropriato a seconda delle specifiche caratteristiche cliniche del singolo paziente.

**Parole chiave.** Angina; Ischemia; Sindrome coronarica cronica; Terapia farmacologica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407-77.
2. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al.; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of

ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-800.

3. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30.

4. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.

5. Riccio C, Gulizia MM, Colivicchi F,



- et al. Documento di consenso ANMCO/ GICR-IACPR/SICI-GISE: La gestione clinica del paziente con cardiopatia ischemica cronica *G Ital Cardiol* 2016;17:529-69.
6. Balla C, Pavasini R, Ferrari R. Treatment of angina: where are we? *Cardiology* 2018;140: 52-67.
  7. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al.; ISCHEMIA Research Group. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2020;382:1395-407.
  8. De Luca L, Temporelli PL, Lucci D, et al.; START Investigators. Current management and treatment of patients with stable coronary artery diseases presenting to cardiologists in different clinical contexts: a prospective, observational, nationwide study. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25:43-53.
  9. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, 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. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:e187-285.
  10. Daly CA, De Stavola B, Sendon JL et al.; Euro Heart Survey Investigators. Predicting prognosis in stable angina – results from the Euro Heart Survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ* 2006;332:262-7.
  11. Bolognese L, De Luca L, Fattoroli F, et al. La cardiopatia ischemica cronica: il problema della valutazione dei sintomi. Una proposta dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO). *G Ital Cardiol* 2013;14:155-63.
  12. Rose GA, Blackburn H. Cardiovascular survey methods. *Monogr Ser World Health Organ* 1968;56:1-188.
  13. Joshi PH, de Lemos JA. Diagnosis and management of stable angina: a review. *JAMA* 2021;325:1765-78.
  14. Hemingway H, Langenberg C, Damant J, et al. Prevalence of angina in women versus men: a systematic review and meta-analysis of international variations across 31 countries. *Circulation* 2008;117:1526-36.
  15. Will JC, Yuan K, Ford E. National trends in the prevalence and medical history of angina: 1988 to 2012. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7:407-13.
  16. Butt JH, Olsen PS, Torp-Pedersen C, et al. Burden and causes for hospitalizations following coronary artery bypass grafting: a nationwide cohort study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019;55:893-901.
  17. Maddox TM, Reid KJ, Spertus JA, et al. Angina at 1 year after myocardial infarction: prevalence and associated findings. *Arch Intern Med* 2008;168:1310-6.
  18. Forouzanfar MH, Moran AE, Flaxman AD, et al. Assessing the global burden of ischemic heart disease, part 2: analytic methods and estimates of the global epidemiology of ischemic heart disease in 2010. *Glob Heart* 2012;7:331-42.
  19. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, et al. The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010. The Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:1493-501.
  20. Will JC, Loustalot F, Hong Y. National trends in visits to physician offices and outpatient clinics for angina 1995 to 2010. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7:110-7.
  21. Giampaoli S, Vanuzzo D; Gruppo del Progetto Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey. La salute cardiovascolare degli italiani. Terzo Atlante Italiano delle Malattie Cardiovascolari - Edizione 2014. *G Ital Cardiol* 2014;15(4 Suppl 1):7S-31S.
  22. Alonso JJ, Muniz J, Gómez-Doblas JJ, et al.; OFRECE Study Researchers. Prevalence of stable angina in Spain. Results of the OFRECE study. *Rev Esp Cardiol* 2015;68:691-9.
  23. Kureshi F, Shafiq A, Arnold SV, et al. The prevalence and management of angina among patients with chronic coronary artery disease across US outpatient cardiology practices: insights from the Angina Prevalence and Provider Evaluation of Angina Relief (APPEAR) study. *Clin Cardiol* 2017;40:6-10.
  24. Jaeschke L, Steinbrecher A, Greiser KH, et al. Assessment of self-reported cardiovascular and metabolic diseases in the German national Cohort (GNC, NAKO Gesundheitsstudie): methods and initial results. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2020;63:439-51.
  25. Blumenthal DM, Howard SE, Searl Como J, et al. Prevalence of angina among primary care patients with coronary artery disease. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2112800.
  26. Tsao CW, Aday AW, Almarazoo ZI, et al. Heart disease and stroke statistics-2023 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2023;147:e93-621.
  27. Arnold SV, Morrow DA, Lei Y, et al. Economic impact of angina after an acute coronary syndrome: insights from the MERLIN-TIMI 36 trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:344-53.
  28. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.
  29. Rosengren A, Wilhelmsen L, Hagman M, et al. Natural history of myocardial infarction and angina pectoris in a general population sample of middle-aged men: a 16-year follow-up of the Primary Prevention Study, Göteborg, Sweden. *J Intern Med* 1998;244:495-505.
  30. Casolo G, Gabrielli D, Colivicchi F, et al. ANMCO Position paper: Prognostic and therapeutic relevance of non-obstructive coronary atherosclerosis. *Eur Heart J Suppl* 2021;23(Suppl C):C164-75.
  31. Suda A, Takahashi J, Hao K, et al. Coronary functional abnormalities in patients with angina and nonobstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2350-60.
  32. Ford TJ, Yii E, Sidik N, et al. Ischemia and no obstructive coronary artery disease: prevalence and correlates of coronary vasomotion disorders. *Circ Cardiovasc Interv* 2019;12:e008126.
  33. Aribas E, van Lennep JER, Elias-Smale SE, et al. Prevalence of microvascular angina among patients with stable symptoms in the absence of obstructive coronary artery disease: a systematic review. *Cardiovasc Res* 2022;118:763-71.
  34. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J* 2012;33:734-744.
  35. Pikkariainen E, Blomster J, Sipilä J, Rautava P, Kytö V. Occurrence and mortality of vasospastic angina pectoris hospitalised patients in Finland: a population-based registry cohort study. *BMJ Open* 2019;9:e030768.
  36. Sreenivasan J, Hooda U, Aronow WS. What is the current value of beta-adrenoreceptor antagonists for angina? *Expert Opin Pharmacother* 2022;23:413-6.
  37. Safi S, Sethi NJ, Korang SK, et al. Beta-blockers in patients without heart failure after myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;11:CD012565.
  38. Tendera M, Fox K, Ferrari R, et al. Inadequate heart rate control despite widespread use of beta-blockers in outpatients with stable CAD: findings from the international prospective CLARIFY registry. *Int J Cardiol* 2014;176:119-24.
  39. Oh PC, Kang WC, Moon J et al. Anti-anginal and metabolic effects of carvedilol and atenolol in patients with stable angina pectoris: a prospective, randomized, parallel, open-label study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2016;16:221-8.
  40. Husted SE, Ohman EM. Pharmacological and emerging therapies in the treatment of chronic angina. *Lancet* 2015;386:691-701.
  41. Sueta D, Tabata N, Hokimoto S. Clinical roles of calcium channel blockers in ischemic heart diseases. *Hypertens Res* 2017;40:423-8.
  42. Pascual I, Moris C, Avanzas P. Beta-blockers and calcium channel blockers: first line agents. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016;30:357-65.
  43. Cooper-DeHoff RM, Chang SW, Pepine CJ. Calcium antagonists in the treatment of coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol* 2013;13:301-8.

44. Padala SK, Lavelle MP, Sidhu MS, et al. Antianginal therapy for stable ischemic heart disease: a contemporary review. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017;22:499-510.
45. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al.; Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849-57.
46. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al.; CAMELOT Investigators. Effect of anti-hypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217-25.
47. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (AP-SIS). *Eur Heart J* 1996;17:76-81.
48. Sorbets E, Steg PG, Young R, et al.; CLARIFY Investigators.  $\beta$ -blockers, calcium antagonists, and mortality in stable coronary artery disease: an international cohort study. *Eur Heart J* 2019;40:1399-407.
49. Belsey J, Savelieva I, Mugelli A, Camm AJ. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:837-48.
50. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999;281:1927-36.
51. Wei J, Wu T, Yang Q, et al. Nitrates for stable angina: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2011;146:4-12.
52. Wight LJ, VandenBurg MJ, Potter CE, et al. A large scale comparative study in general practice with nitroglycerin spray and tablet formulations in elderly patients with angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;42:341-2.
53. Doring G. Antianginal and anti-ischemic efficacy of nicorandil in comparison with isosorbide-5-mononitrate and isosorbide dinitrate: results from two multicenter, double-blind, randomized studies with stable coronary heart disease patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20 Suppl 3:S74-81.
54. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002;359:1269-75.
55. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, et al.; CARISA Investigators. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe angina. *JAMA* 2004;291:309-16.
56. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczyk E, et al.; MERLIN-TIMI 36 Trial Investigators. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007;297:1775-83.
57. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1510-6.
58. Weisz G, Genereux P, Iniguez A, et al.; RIVER-PCI Investigators. Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016;387:136-45.
59. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T; ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the  $I_f$  current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009;30:540-8.
60. Fox K, Ford I, Steg PG, et al.; BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807-16.
61. Fox K, Ford I, Steg PH, et al.; SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:1091-9.
62. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends measures to reduce risk of heart problems with Corlentor/Procortalan (ivabradine). <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-recommends-measures-reduce-risk-heart-problems-corlentorprocortalan> [ultimo accesso 26 aprile 2023].
63. McCarthy CP, Mullins KV, Kerins DM. The role of trimetazidine in cardiovascular disease: beyond an anti-anginal agent. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2016;2:266-72.
64. Peng S, Zhao M, Wan J, et al. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2014;177:780-5.
65. De Luca L, Temporelli PL, Riccio C, et al.; START Investigators. Clinical outcomes, pharmacological treatment, and quality of life of patients with stable coronary artery diseases managed by cardiologists: 1-year results of the START study. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2019;5:334-42.
66. De Luca L, Temporelli PL, Lucci D, et al.; START Investigators. Characteristics, treatment and quality of life of stable coronary artery disease patients with or without angina: insights from the START study. *PLoS One* 2018;13:e0199770.
67. Davies RF, Habibi H, Klinke WP, et al. Effect of amlodipine, atenolol and their combination on myocardial ischemia during treadmill exercise and ambulatory monitoring. Canadian Amlodipine/Atenolol in Silent Ischemia Study (CASIS) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:619-25.
68. Colivicchi F, Di Fusco SA, Scicchitano P, et al. Updated clinical evidence and place in therapy of bempedoic acid for hypercholesterolemia: ANMCO position paper. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2021;22:162-71.
69. Di Fusco SA, Aquilani S, Spinelli A, et al. ANMCO Expert opinion: Posizionamento terapeutico dell'acido bempedoico nel trattamento dell'ipercolesterolemia. *G Ital Cardiol* 2023. doi: 10.1714/0000.39564.
70. Di Fusco SA, Maggioni AP, Bernelli C, et al. Inclisiran: a new pharmacological approach for hypercholesterolemia. *Rev Cardiovasc Med* 2022;23:375.
71. Di Fusco SA, Rizzello V, Scicchitano P, et al. Position paper ANMCO: Evidenze e indicazioni pratiche per l'impiego di rivaroxaban a bassa dose nella malattia coronarica stabile e nell'arteriopatia periferica. *G Ital Cardiol* 2022;23:967-76.