

# Linee guida

## Linee guida per il trattamento dell'angina pectoris stabile: riassunto esecutivo

### Task Force per il Trattamento dell'Angina Pectoris Stabile della Società Europea di Cardiologia

#### Autori/Membri della Task Force

Kim Fox (Chairperson), Maria Angeles Alonso Garcia (Madrid, Spagna), Diego Ardissino (Parma, Italia), Pawel Buszman (Katowice, Polonia), Paolo G. Camici (Londra, UK), Filippo Crea (Roma, Italia), Caroline Daly (Londra, UK), Guy De Backer (Gent, Belgio), Paul Hjerdahl (Stoccolma, Svezia), José Lopez-Sendon (Madrid, Spagna), Jean Marco (Tolosa, Francia), João Morais (Leiria, Portogallo), John Pepper (Londra, UK), Udo Sechtem (Stoccarda, Germania), Maarten Simoons (Rotterdam, Olanda), Kristian Thygesen (Aarhus, Danimarca)

#### Commissione della Società Europea di Cardiologia per le Linee Guida Pratiche

Silvia G. Priori (Chairperson) (Italia), Jean-Jacques Blanc (Francia), Andrzej Budaj (Polonia), John Camm (UK), Veronica Dean (Francia), Jaap Deckers (Olanda), Kenneth Dickstein (Norvegia), John Lekakis (Grecia), Keith McGregor (Francia), Marco Metra (Italia), João Morais (Portogallo), Ady Osterspey (Germania), Juan Tamargo (Spagna), José L. Zamorano (Spagna)

#### Revisori del Documento

José L. Zamorano (Coordinatore) (Spagna), Felicità Andreotti (Italia), Harald Becher (UK), Rainer Dietz (Germania), Alan Fraser (UK), Huon Gray (UK), Rosa Ana Hernandez Antolin (Spagna), Kurt Huber (Austria), Dimitris T. Kremastinos (Grecia), Attilio Maseri (Italia), Hans-Joachim Nesser (Austria), Tomasz Pasiński (Polonia), Ulrich Sigwart (Svizzera), Marco Tubaro (Italia), Michael Weis (Germania)

#### Revisione italiana a cura di Paolo Golino e Stefano Savonitto

Tradotto da Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006; 27: 1341-81.

(G Ital Cardiol 2006; 7 (8): 535-583)

#### Per la corrispondenza:

Prof. Paolo Golino

Cattedra di Cardiologia  
Seconda Università di Napoli

Dipartimento  
di Scienze Cardiologiche  
A.O. San Sebastiano  
Via Tescione  
81100 Caserta  
E-mail:  
paolo.golino@unina2.it

Dr. Stefano Savonitto

Dipartimento  
Cardiovascolare  
"A. De Gasperis"  
A.O. Niguarda  
Ca'Granda  
Piazza Ospedale  
Maggiore, 3  
20162 Milano  
E-mail:  
stefano.savonitto@  
fastwebnet.it

PREFAZIONE .....	536	Tecniche invasive per la valutazione	
INTRODUZIONE .....	537	dell'anatomia coronarica .....	546
DEFINIZIONE E FISIOPATOLOGIA.....	537	Coronarografia .....	546
EPIDEMIOLOGIA.....	537	Stratificazione del rischio .....	547
STORIA NATURALE E PROGNOSI .....	537	Stratificazione del rischio mediante	
DIAGNOSI E VALUTAZIONE.....	538	valutazione clinica .....	547
Sintomi e segni .....	538	Stratificazione del rischio mediante	
Test di laboratorio.....	540	test provocativi .....	548
Radiografia del torace .....	541	Stratificazione del rischio mediante	
Esami cardiaci non invasivi .....	541	valutazione della funzione ventricolare	550
Elettrocardiogramma a riposo .....	541	Stratificazione del rischio mediante	
Elettrocardiogramma da sforzo .....	542	coronarografia .....	550
Test da sforzo associato a tecniche		Considerazioni diagnostiche particolari:	
di imaging .....	543	angina con coronarie "normali" .....	551
Tecniche non invasive per la		Sindrome X .....	551
valutazione delle calcificazioni e		Diagnosi di sindrome X .....	554
dell'anatomia coronariche .....	546	Angina variante/vasospastica .....	554

TRATTAMENTO .....	555	Intervento coronarico percutaneo .....	566
Obiettivi del trattamento .....	555	Rivascolarizzazione versus	
Trattamento generale .....	555	terapia medica .....	567
Ipertensione, diabete e altre affezioni ..	556	Intervento coronarico percutaneo	
Attività sessuale .....	556	versus intervento chirurgico .....	568
TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEI PAZIENTI		Particolari sottogruppi di pazienti	
CON ANGINA PECTORIS STABILE .....	556	e lesioni .....	569
Terapia farmacologica volta al		Indicazioni alla rivascolarizzazione ...	569
miglioramento della prognosi .....	556	Particolari categorie di pazienti .....	571
Trattamento farmacologico dei sintomi		Donne .....	571
e dell'ischemia .....	561	Pazienti diabetici .....	572
Considerazioni terapeutiche particolari:		Pazienti anziani .....	572
sindrome X e angina vasospastica .....	565	Angina cronica refrattaria .....	573
Rivascolarizzazione miocardica .....	565	CONCLUSIONI E RACCOMANDAZIONI .....	574
Bypass aortocoronarico .....	566	BIBLIOGRAFIA .....	575

## PREFAZIONE

Le linee guida e i documenti di consenso degli esperti hanno l'obiettivo di presentare raccomandazioni di gestione basate sulle evidenze disponibili in merito ad una specifica materia al fine di facilitare i medici nella scelta della migliore strategia per ciascun paziente, affetto da una determinata patologia, tenendo in considerazione non solo l'impatto sull'outcome, ma anche il rapporto rischio-beneficio connesso ad una particolare procedura diagnostica o terapeutica. Numerosi studi hanno dimostrato un miglioramento dell'outcome clinico ogniquale volta le raccomandazioni delle linee guida, fondate sulla valutazione rigorosa di indagini basate sull'evidenza, sono state applicate nella pratica clinica.

Negli ultimi anni la Società Europea di Cardiologia (ESC), diverse organizzazioni scientifiche ed altre società affiliate hanno emanato numerose linee guida e documenti di consenso. Questa profusione rischia di ridurre l'autorevolezza e la validità delle linee guida, specialmente quando emergono discrepanze fra vari documenti su uno stesso argomento che possono essere fonte di confusione fra i medici. Per evitare questo inconveniente, l'ESC congiuntamente ad altre organizzazioni ha emanato delle raccomandazioni per la stesura e l'emissione di linee guida e documenti di consenso. Tali raccomandazioni sono disponibili sul sito web dell'ESC ([www.escardio.org](http://www.escardio.org)) e se ne riportano le più importanti in questa prefazione.

Brevemente, l'ESC incarica gli esperti di una materia di compiere un'approfondita rassegna della letteratura per una disamina critica dell'uso delle procedure terapeutiche e diagnostiche e per una valutazione del rapporto rischio-beneficio associato alle terapie raccomandate per il trattamento e/o la prevenzione di una determinata condizione clinica. Laddove esistano dati disponibili, sono incluse anche le stime degli outcome attesi. La forza dell'evidenza a favore o contro una particolare procedura o trattamento è soppesata sulla base di scale predefinite per la classificazione delle raccoman-

dazioni e dei livelli di evidenza, come riportato più avanti.

I membri della Task Force incaricati della stesura ed i revisori del documento devono fornire dichiarazioni pubbliche su ogni loro rapporto che possa rappresentare un reale o potenziale conflitto di interesse. Queste dichiarazioni sono conservate alla European Heart House, quartiere generale dell'ESC, e possono essere messe a disposizione del Presidente dell'ESC, previa richiesta scritta. Qualsiasi variazione di conflitto di interesse che si verifichi durante il periodo di stesura del documento deve essere notificata all'ESC.

Le linee guida e le raccomandazioni sono presentate in un formato facilmente interpretabile, giacché devono essere di ausilio ai medici nella loro pratica clinica quotidiana, fornendo una descrizione dei possibili approcci diagnostico-terapeutici. Tuttavia, il giudizio finale relativo alla cura del singolo paziente spetta al medico curante.

La Commissione ESC per le Linee Guida Pratiche supervisiona e coordina la preparazione di nuove linee guida e di documenti di consenso prodotti dalle Task Force e dai gruppi di esperti. La Commissione è altresì responsabile dell'approvazione di queste linee guida e di questi documenti.

Una volta definito ed approvato da tutti gli esperti della Task Force, il documento viene sottoposto per revisione a specialisti esterni oppure, in alcuni casi, viene presentato per discussione e revisione critica ad un panel di autorevoli *opinion leaders* europei, specialisti della materia in esame. Se necessario, il documento viene nuovamente revisionato ed infine approvato dalla Commissione per le Linee Guida Pratiche e da alcuni membri selezionati del Board dell'ESC e viene successivamente pubblicato.

Dopo la pubblicazione, è di estrema importanza diffonderne il contenuto e, in tal senso, risulta utile la realizzazione di riassunti esecutivi e di versioni pocket e scaricabili. Tuttavia, alcune indagini hanno dimostrato che l'utente finale è spesso ignaro dell'esistenza delle linee guida o più semplicemente non le mette in pra-

tica. Si rendono, pertanto, necessari dei programmi di attuazione, che costituiscono una componente importante della diffusione delle raccomandazioni. Alcuni convegni organizzati dall'ESC sono rivolti alle Società membri e agli *opinion leaders* europei. Similmente, tali convegni possono essere organizzati anche a livello nazionale, una volta che le linee guida siano state approvate dalle Società membri dell'ESC e, se necessario, tradotte in lingua madre.

#### Classi delle raccomandazioni.

Classe I	Evidenza e/o consenso generale che un approccio diagnostico/trattamento sia vantaggioso, utile ed efficace
Classe II	Evidenza contrastante e/o divergenza di opinione circa l'utilità/efficacia del trattamento
Classe IIa	Il peso dell'evidenza/opinione è a favore dell'utilità/efficacia
Classe IIb	L'utilità/efficacia risulta meno chiaramente stabilita sulla base dell'evidenza/opinione
Classe III	Evidenza o consenso generale che il trattamento non sia utile/efficace e che in taluni casi possa essere dannoso

Complessivamente, il compito di redigere linee guida o documenti di consenso prevede sia l'integrazione delle evidenze più recenti sia l'istituzione di mezzi formativi e di programmi di attuazione delle raccomandazioni. La chiusura del cerchio composto dalla ricerca clinica, la stesura delle linee guida e la loro attuazione nella pratica clinica può ottenersi solo se siano organizzati studi e registri volti a verificare che la reale pratica clinica sia in linea con quanto raccomandato dalle linee guida. Tali studi e registri consentono altresì di valutare l'impatto di un'attuazione rigorosa delle linee guida sull'outcome dei pazienti.

#### Livelli di evidenza.

Livello di evidenza A	Dati derivati da numerosi trial clinici randomizzati o metanalisi
Livello di evidenza B	Dati derivati da un singolo trial clinico randomizzato o da ampi studi non randomizzati
Livello di evidenza C	Consenso degli esperti e/o studi di piccole dimensioni, studi retrospettivi e registri

## INTRODUZIONE

L'angina pectoris stabile è un'affezione di frequente riscontro e, in taluni casi, disabilitante. Lo sviluppo di nuovi strumenti di valutazione diagnostica e prognostica, unitamente alle crescenti evidenze disponibili relative a differenti strategie terapeutiche, ha fatto sì che si

rendessero necessari una revisione ed un aggiornamento delle attuali linee guida<sup>1</sup>. Pertanto, ottenuto il parere di un'ampia gamma di esperti, la Task Force ha cercato di raggiungere un accordo circa i migliori approcci attuali per la cura dell'angina pectoris stabile in termini sia di efficacia e tollerabilità dei trattamenti sia di costi e risorse disponibili. Secondo l'intendimento della Task Force, queste linee guida prendono in considerazione la fisiopatologia e il trattamento dell'angina pectoris causata dall'ischemia miocardica secondaria a coronaropatia (CAD), comunemente di origine macrovascolare, ma talvolta anche microvascolare. Inoltre, questa Task Force non prende in esame la prevenzione primaria, già oggetto di altre linee guida recentemente pubblicate<sup>2</sup>, ma si limita alla trattazione della prevenzione secondaria. Recenti linee guida e dichiarazioni di consenso che collimano in modo sostanziale con quanto riportato in questo documento sono elencati nella versione *in extenso* di queste linee guida, disponibile on-line.

## DEFINIZIONE E FISIOPATOLOGIA

L'angina stabile è una sindrome clinica tipicamente caratterizzata da dolore al torace, alla mascella, alle spalle, alla schiena o alle braccia, che insorge generalmente in seguito a sforzo fisico o stress emotivo e cessa con il riposo o l'assunzione di nitroglicerina. Meno tipica è la localizzazione del dolore nella zona epigastrica. Con il termine angina pectoris si è soliti definire quei casi in cui questa sindrome è causata da ischemia miocardica, sebbene sintomi sostanzialmente simili possono essere provocati da disturbi all'esofago, ai polmoni o alla parete toracica. Per quanto l'ischemia miocardica sia più comunemente secondaria ad aterosclerosi coronarica, il suo riscontro può anche essere dovuto alla presenza di cardiomiopatia dilatativa o ipertrofica, stenosi aortica o altre rare condizioni cliniche in assenza di aterosclerosi ostruttiva, che non sono contemplate in questo documento.

## EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza dell'angina aumenta drasticamente in entrambi i sessi con l'avanzare dell'età, da 0.1-1% nelle donne di età 45-54 anni a 10-15% in quelle di età 65-74 anni e da 2-5% negli uomini di età 45-54 anni a 10-20% in quelli di età 65-74 anni. Pertanto, si calcola che nella maggior parte dei paesi europei 20 000-40 000 soggetti per milione di abitanti siano affetti da angina.

## STORIA NATURALE E PROGNOSI

Le informazioni prognostiche relative all'angina stabile cronica derivano da studi di popolazione prospettici

a lungo termine, da trial clinici sulla terapia antiangioplastica e da registri osservazionali con *bias* di selezione da tenere in debita considerazione nella valutazione e comparazione dei dati disponibili. In soggetti di entrambi i sessi con quadro clinico iniziale di angina stabile, i risultati del Framingham Heart Study<sup>3,4</sup> hanno documentato una incidenza a 2 anni di infarto miocardico (IM) non fatale e di morte per cause coronariche rispettivamente, del 14.3 e 5.5% negli uomini e del 6.2 e 3.8% nelle donne. Dati più recenti di trial clinici sulla terapia antiangioplastica e di rivascolarizzazione indicano una mortalità ad 1 anno dello 0.9-1.4%<sup>5-9</sup> con una incidenza ad 1 anno di IM non fatale tra lo 0.5% (INVEST)<sup>8</sup> e il 2.6% (TIBET)<sup>6</sup>. Questi dati sono in linea con quelli dei registri osservazionali<sup>10</sup>.

Tuttavia, nell'ambito della popolazione affetta da angina stabile, la prognosi del singolo soggetto può variare considerevolmente, fino a 10 volte, a seconda dei fattori clinici, funzionali ed anatomici, il che sottolinea l'importanza di un'accurata stratificazione del rischio.

## DIAGNOSI E VALUTAZIONE

La diagnosi e la valutazione dell'angina comprendono l'esame clinico, test di laboratorio e esami cardiaci specifici. In questa sezione vengono trattati la valutazione clinico-diagnostica e i test laboratoristici di base. Gli esami specifici cardiaci possono essere di tipo non invasivo o invasivo e possono essere utilizzati per confermare la diagnosi di ischemia miocardica in pazienti con sospetta angina stabile, per identificare o escludere condizioni concomitanti o fattori precipitanti ai fini della stratificazione del rischio e per valutare l'efficacia del trattamento. In pratica, la valutazione diagnostica e quella prognostica vengono condotte congiuntamente, piuttosto che separatamente, e molte delle indagini effettuate a scopo diagnostico forniscono informazioni anche di tipo prognostico. Ai fini della descrizione e della presentazione dell'evidenza, ciascuna metodica investigativa con le relative raccomandazioni diagnostiche sarà discussa più avanti. Gli esami specifici cardiaci routinariamente impiegati per la stratificazione del rischio sono discussi singolarmente nella sezione successiva. La Figura 1 illustra un algoritmo per la valutazione iniziale dei pazienti con sintomi clinici suggestivi di angina.

## Sintomi e segni

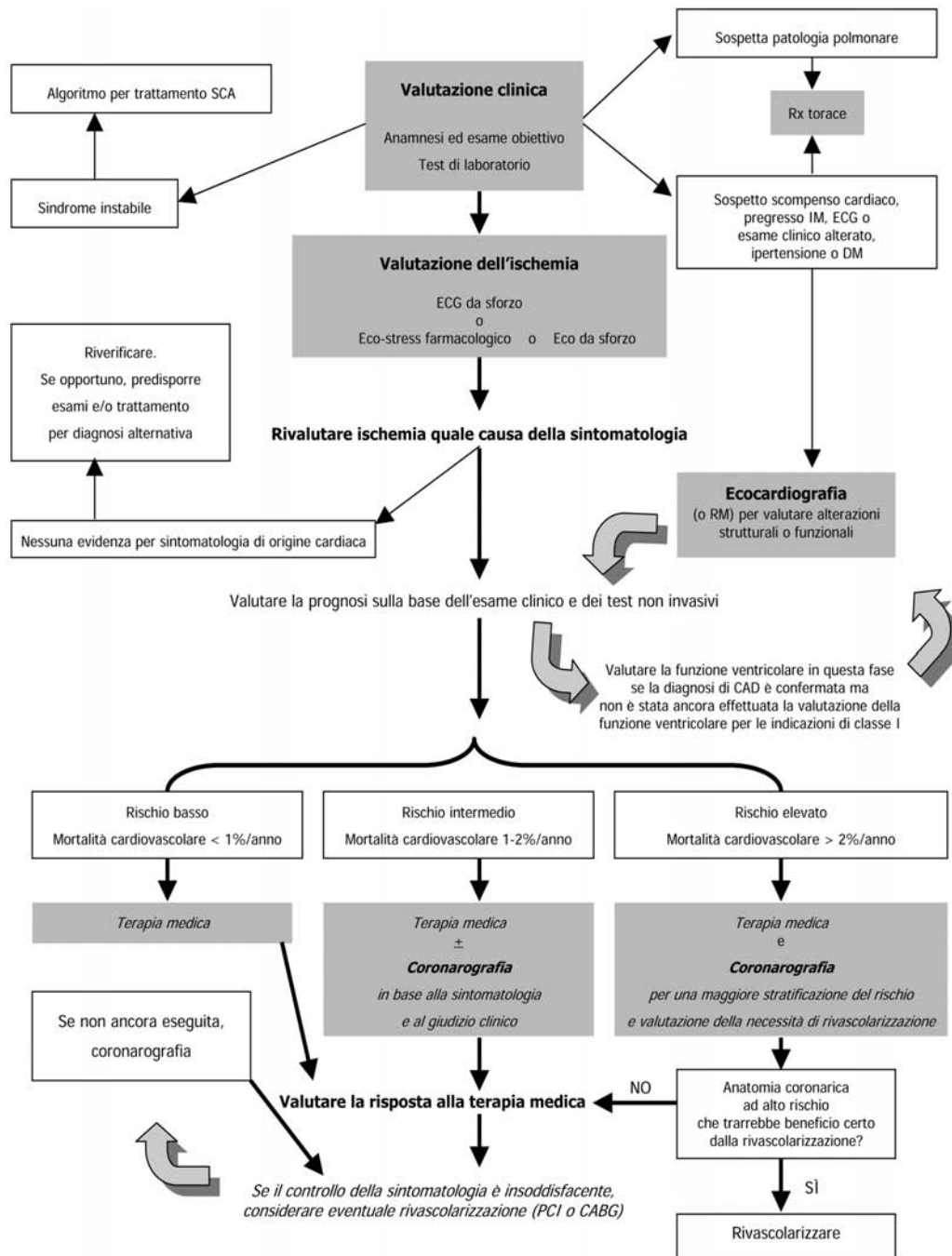
Un'accurata anamnesi rimane il caposaldo della diagnosi di angina pectoris. Nella maggioranza dei casi è possibile porre diagnosi certa sulla base della sola anamnesi, anche se sono necessari esami obiettivi di conferma e di valutazione della severità della patologia sottostante.

Le caratteristiche del dolore associato all'ischemia miocardica (angina pectoris) sono state ampiamente descritte e possono dividersi in quattro categorie, a seconda della localizzazione, della natura, della durata e correlazione con l'esercizio, e di altri fattori riacutizzanti o lenitivi. Il dolore provocato dall'ischemia miocardica è generalmente localizzato al torace, in prossimità dello sterno, ma può essere avvertito ovunque fra l'epigastrio e la mascella inferiore o i denti, fra le scapole o in entrambe le braccia, al polso e alle dita. Il dolore viene solitamente riferito come un senso di pressione, compressione o pesantezza, talvolta soffocante, opprimente o pungente. La severità del dolore è estremamente variabile e non è correlata con la severità della CAD sottostante. La dispnea può accompagnarsi all'angina e il dolore toracico può anche essere associato a sintomi meno specifici quali affaticamento o debolezza, nausea, eruttazione, irrequietezza o senso di catastrofe imminente.

Il dolore, la cui durata è breve e non supera nella maggior parte dei casi i 10 min se non meno, si associa propriamente all'esercizio, allo svolgimento di attività specifiche o a stress emotivo. Infatti, la sintomatologia tende a peggiorare con l'aumentare del livello di impegno fisico, come camminare in salita o controvento, e scompare rapidamente nell'arco di pochi minuti con l'affievolirsi dei fattori scatenanti. La riacutizzazione dei sintomi dopo un pasto pesante o nelle prime ore del mattino è tipica dell'angina. L'assunzione di nitrati per via orale o sublinguale allevia prontamente l'angina; pari effetto può essere ottenuto con compresse di nifedipina sotto forma di gomma da masticare.

Il dolore di origine non anginosa è privo delle caratteristiche sopra descritte, può coinvolgere solo parzialmente l'emitorace sinistro e dura per alcune ore o persino giorni. Generalmente non regredisce mediante somministrazione di nitroglicerina (se non in caso di spasmo esofageo) e può essere provocato dalla palpazione. In tali circostanze, non è necessario valutare eventuali cause extracardiache.

Le definizioni di angina tipica e atipica sono già state pubblicate<sup>11</sup> e sono riassunte nella Tabella 1. Al momento dell'anamnesi, è importante identificare i pazienti affetti da angina instabile, potenzialmente associata a rottura di placca, che sono in maniera significativa ad elevato rischio di un evento coronarico acuto a breve termine. L'angina instabile si manifesta in una delle seguenti tre forme: a) angina a riposo, caratterizzata da dolore localizzato che si sviluppa a riposo e per tempi prolungati, fino a 20 min; b) angina ingravescente, che si sovrappone ad un'angina stabile con graduale aumento della severità e dell'intensità e una ridotta soglia del dolore nell'arco di 4 settimane o meno; c) angina di recente insorgenza, che si sviluppa nei 2 mesi precedenti comportando rilevanti limitazioni allo svolgimento delle attività abituali. Le indagini e le strategie terapeutiche da adottare in presenza di sospetta angina instabile sono riportate nelle linee guida sul trattamento delle sindromi coronariche acute.



**Figura 1.** Algoritmo per la valutazione iniziale del paziente con sintomi clinici di angina. CABG = bypass aortocoronarico; CAD = coronaropatia; DM = diabete mellito; ECG = elettrocardiogramma; IM = infarto miocardico; PCI = intervento coronarico percutaneo; RM = risonanza magnetica; SCA = sindrome coronarica acuta.

Nei pazienti con angina stabile, è inoltre utile avvalersi dei sistemi di stadiazione, come quello della Canadian Cardiovascular Society (CCS) (Tabella 2)<sup>12</sup>, per una corretta classificazione della sintomatologia. Alternativamente, possono essere impiegati il Duke Specific Activity Index<sup>13</sup> e il Seattle Angina Questionnaire<sup>14</sup> per determinare il grado di danno funzionale e quantificare la risposta alla terapia, con valore prognostico potenzialmente superiore<sup>15</sup>.

In caso di (sospetta) angina pectoris, l'esame obiettivo è essenziale per determinare l'eventuale presenza

di ipertensione, valvulopatia e cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva. Esso deve comprendere la valutazione dell'indice di massa corporea e della circonferenza vita per facilitare la documentazione di sindrome metabolica<sup>16,17</sup>, patologia vascolare extracardiaca asintomatica e altre comorbidità. Durante o subito dopo un episodio di ischemia miocardica, la presenza di un terzo o quarto tono cardiaco all'auscultazione può essere suggestivo di insufficienza mitralica. Tuttavia, questi segni sono elusivi e aspecifici.

**Tabella 1.** Classificazione clinica del dolore toracico.

Angina tipica (certa)	Soddisfa tre delle seguenti caratteristiche: - dolore toracico retrosternale di tipo e durata tipici - provocata da esercizio fisico o stress emotivo - regredita a riposo e/o con nitroglicerina
Angina atipica (probabile)	Soddisfa due delle precedenti caratteristiche
Dolore toracico non cardiaco	Soddisfa una o nessuna delle precedenti caratteristiche

**Tabella 2.** Classificazione della severità dell'angina secondo la Canadian Cardiovascular Society.

Classe	Livello dei sintomi
Classe I	“Le attività abituali non provocano angina” Insorgenza di angina solo dopo intenso o rapido o prolungato esercizio fisico
Classe II	“Moderata limitazione delle attività abituali” Insorgenza di angina camminando e salendo le scale rapidamente, camminando in salita, dopo pranzo, con il freddo, per stress emotivo o nelle prime ore del mattino
Classe III	“Marcata limitazione delle attività fisiche abituali” Insorgenza di angina camminando in piano per uno o due isolati* o salendo un piano di scale ad andatura e in condizioni normali
Classe IV	“Impossibilità a svolgere qualunque attività fisica senza dolore” o “angina a riposo”

\* pari a 100-200 m.

### Test di laboratorio

Complessivamente, le indagini di laboratorio si suddividono tra quelle in grado di fornire informazioni sulle possibili cause di ischemia, quelle impiegate per definire i fattori di rischio cardiovascolare e le concomitanti condizioni cliniche e quelle di valore prognostico.

I valori dell'emoglobina e degli ormoni tiroidei in caso di sospetta patologia tiroidea forniscono informazioni sulle possibili cause di ischemia. Un emocromo completo, comprensivo della conta leucocitaria e dei valori emoglobinici, consente di ottenere dati prognostici aggiuntivi<sup>18</sup>. La misurazione dei livelli di creatinina sierica è un modo semplice oltre che banale di valutazione della funzione renale ed è consigliata nello screening iniziale dei pazienti con sospetta angina. In caso di sospetta instabilità clinica, i marker biochimici di danno miocardico, come la troponina e la creatinina-MB massa, possono essere utilizzati per escludere la presenza di lesioni miocardiche. Qualora i valori di tali marker siano elevati, si deve procedere al trattamento configurando un quadro di sindrome coronarica acuta piuttosto che di angina stabile. Dopo la valutazione iniziale, non si consiglia di eseguire routinariamente questi esami nei successivi controlli.

In tutti i pazienti con sospetta patologia ischemica, inclusa l'angina stabile, al fine di determinarne il profilo di rischio e l'eventuale intervento terapeutico, è necessario valutare i livelli di glicemia plasmatica a digiuno e il profilo lipidico a digiuno, comprensivo dei valori di colesterolo totale, colesterolo correlato alle lipoproteine ad alta (HDL) e bassa densità (LDL) e di trigliceridi. Per verificare l'efficacia del trattamento e la possibile insorgenza di diabete in pazienti non diabetici, il profilo lipidico e la glicemia devono essere valutati periodicamente. Malgrado non siano disponibili dati atti a definire raccomandazioni sulle modalità delle successive valutazioni, si consigliano misurazioni annuali o più ravvicinate nel caso di pazienti con elevati valori lipidici e glicemici nei quali sia necessario monitorare l'andamento dell'intervento terapeutico.

È stato dimostrato che elevati valori glicemici a digiuno o dopo test da carico ed elevati valori di emoglobina glicosilata costituiscono indici predittivi di outcome sfavorevole, indipendentemente dalla presenza dei classici fattori di rischio. L'obesità e in particolar modo la sindrome metabolica rappresentano fattori di aumentato rischio cardiovascolare tanto in pazienti con patologia nota quanto in quelli asintomatici. La presenza di sindrome metabolica può essere accertata mediante la misurazione della circonferenza vita (o indice di massa corporea), della pressione arteriosa, del colesterolo HDL, dei trigliceridi e dei valori glicemici a digiuno, fornendo informazioni prognostiche supplementari a quelle derivabili dal tradizionale calcolo del rischio con il punteggio di Framingham, senza comportare alcun costo aggiuntivo degli esami di laboratorio.

Si è discusso molto circa l'utilità di eseguire ulteriori indagini laboratoristiche, quali la misurazione delle apolipoproteine A e B, dell'omocisteina, della lipoproteina(a), delle alterazioni dell'emostasi<sup>20</sup> e della proteina C-reattiva con metodica ad alta sensibilità<sup>21</sup> che potrebbero migliorare il calcolo del rischio<sup>21,22</sup>. Tuttavia, i marker di infiammazione possono rivelarsi fattori predittivi di rischio poco attendibili a lungo termine, in considerazione della loro ampia variabilità nel tempo<sup>23</sup>. Studi recenti hanno dimostrato che la frazione N-terminale del peptide natriuretico di tipo B è un importante fattore predittivo di mortalità a lungo termine, indipendentemente dall'età, dalla frazione di eiezione e dai classici fattori di rischio<sup>24</sup>. Al momento, non sono disponibili prove convincenti sul valore aggiunto che tali marker biochimici possono fornire alle attuali strategie terapeutiche, tali da raccomandarne l'impiego in tutti i pazienti, specialmente alla luce di considerazioni economiche e di disponibilità. Ciononostante, tali misurazioni possono trovare impiego in casi particolari, ad esempio per l'analisi delle alterazioni emostatiche in pazienti con pregresso IM senza fattori di rischio<sup>25</sup> o con evidente anamnesi di CAD, o quando vi sia disponibilità di risorse. Si richiedono nuove ricerche atte a valutare il loro utilizzo clinico.

### **Raccomandazioni per l'esecuzione di indagini di laboratorio nella valutazione iniziale dei pazienti con angina**

Classe I (in tutti i pazienti)

- 1) Profilo lipidico a digiuno, comprensivo di colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL e trigliceridi (livello di evidenza B).
- 2) Glicemia a digiuno (livello di evidenza B).
- 3) Emocromo completo, comprensivo della misurazione dei valori emoglobinici e della conta leucocitaria (livello di evidenza B).
- 4) Creatinina (livello di evidenza C).

Classe I (se indicato in base alla valutazione clinica)

- 1) Marker di danno miocardico, se la valutazione suggerisce instabilità clinica o sindrome coronarica acuta (livello di evidenza A).
- 2) Funzione tiroidea, se opportuno dal punto di vista clinico (livello di evidenza C).

Classe IIa

- 1) Test di tolleranza orale al glucosio (livello di evidenza B).

Classe IIb

- 1) Proteina C reattiva ad alta sensibilità (livello di evidenza B).
- 2) Lipoproteina(a), apolipoproteine A e B (livello di evidenza B).
- 3) Omocisteina (livello di evidenza B).
- 4) Emoglobina glicosilata (livello di evidenza B).
- 5) Frazione N-terminale del peptide natriuretico di tipo B (livello di evidenza B).

### **Raccomandazioni per l'esecuzione di test ematici nella valutazione routinaria dei pazienti con angina stabile cronica**

Classe IIa

- 1) Profilo lipidico e glicemia a digiuno da effettuare 1 volta l'anno (livello di evidenza C).

### **Radiografia del torace**

L'Rx-torace è di uso frequente nella valutazione dei pazienti con sospetto di malattie cardiache. Tuttavia, in considerazione del fatto che nei pazienti con angina stabile l'Rx-torace non è in grado di fornire informazioni specifiche di tipo diagnostico o utili ai fini della stratificazione del rischio, questo esame deve essere eseguito unicamente in presenza di sospetto scompenso cardiaco, valvulopatia o malattia polmonare. Il riscontro di cardiomegalia, congestione polmonare, dilatazione atriale e calcificazioni cardiache ha rilevanza prognostica.

### **Raccomandazioni per l'esecuzione della radiografia del torace nella valutazione iniziale dei pazienti con angina**

Classe I

- 1) Rx-torace in pazienti con sospetto scompenso cardiaco (livello di evidenza C).
- 2) Rx-torace in pazienti con riscontro clinico di malattia polmonare significativa (livello di evidenza B).

### **Esami cardiaci non invasivi**

Questa sezione è dedicata alle indagini utilizzate per la valutazione dell'angina e si limita alle raccomandazioni per il loro impiego a fini prognostici e valutativi dell'efficacia terapeutica, mentre le raccomandazioni volte alla stratificazione del rischio saranno riportate nella sezione successiva. In ragione dell'esiguità del numero di trial che abbiano preso in esame la misura degli outcome dei test diagnostici, le evidenze disponibili sono state raggruppate in base ai dati degli studi non randomizzati o delle metanalisi di questi studi.

#### **Elettrocardiogramma a riposo**

Tutti i pazienti con sintomatologia tipica per sospetta angina pectoris devono essere sottoposti a un elettrocardiogramma (ECG) a riposo a 12 derivazioni. Occorre sottolineare che un tracciato ECG a riposo normale non è infrequente persino in pazienti con angina severa e non esclude la presenza di ischemia. Tuttavia, l'ECG a riposo può documentare segni di CAD, quali un progresso IM o alterazioni della ripolarizzazione. Se registrato durante la comparsa del dolore, l'ECG può essere utile nella diagnosi differenziale, consentendo di identificare modificazioni dinamiche del tratto ST in presenza di ischemia e segni di patologia pericardica. Ancor più innegabile è la sua utilità in caso di sospetto vasospasmo, sempre se registrato durante la comparsa del dolore. L'ECG può evidenziare anche altre anomalie come, ad esempio, ipertrofia ventricolare sinistra, blocco di branca, preeccitazione, aritmie o disturbi della conduzione. Le informazioni che ne derivano possono essere di ausilio nell'identificazione dei meccanismi responsabili del dolore toracico, nella prescrizione di opportune indagini integrative e nella personalizzazione del trattamento. L'ECG a riposo riveste un ruolo fondamentale anche nella stratificazione del rischio, come sottolineato nella successiva relativa sezione. Non esistono dati sufficienti a favore dell'esecuzione routinaria ripetuta nel tempo dell'ECG a riposo, salvo che per la necessità di una registrazione durante la comparsa del dolore o per il verificarsi di un cambiamento di classe funzionale.

#### **Raccomandazioni per l'esecuzione dell'elettrocardiogramma a riposo nella valutazione diagnostica iniziale dei pazienti con angina**

Classe I

- 1) ECG a riposo in assenza di dolore (livello di evidenza C).
- 2) ECG a riposo durante la comparsa del dolore (se possibile) (livello di evidenza B).

**Raccomandazioni per l'esecuzione dell'elettrocardiogramma a riposo nei successivi controlli di routine in pazienti con angina stabile cronica**

Classe IIb

1) ECG periodico di routine in assenza di variazioni cliniche (livello di evidenza C).

**Elettrocardiogramma da sforzo**

L'ECG da sforzo ha una maggiore sensibilità e specificità rispetto all'ECG a riposo nel rilevare l'ischemia miocardica e, per motivi di disponibilità ed economici, rappresenta il test d'elezione nella maggioranza dei pazienti con sospetta angina stabile per identificare l'ischemia inducibile. Sono stati condotti numerosi studi e metanalisi sulle modalità di esecuzione dell'ECG da sforzo per porre diagnosi di CAD<sup>26-29</sup>. Adottando il riscontro di sottoslivellamento del tratto ST durante esercizio come soglia di positività del test, sono state riportate una sensibilità e una specificità nell'identificazione di CAD significativa rispettivamente del 23-100% (media 68%) e del 17-100% (media 77%). Gran parte degli studi includono popolazioni di pazienti senza significative alterazioni ECG di base e non in trattamento antianginoso o con terapia anginosa sospesa al momento dell'esecuzione del test. L'ECG da sforzo non ha potere diagnostico in presenza di blocco di branca sinistro, ritmo da pacemaker e sindrome di Wolff-Parkinson-White, che non consentono di valutare le alterazioni ECG. Inoltre, risultati falsi positivi sono di più frequente riscontro in pazienti con alterato ECG a riposo in presenza di ipertrofia ventricolare sinistra, disturbi elettrolitici, anomalie della conduzione intraventricolare e uso di digitale. Nelle donne l'ECG da sforzo ha una minore sensibilità e specificità<sup>30</sup>.

Per l'interpretazione diagnostica dell'ECG da sforzo viene adottato l'approccio Bayesiano che, coniugando una determinata probabilità pre-test di malattia con i risultati dei test diagnostici, determina una probabilità post-test di malattia individuale, specifica per ciascun paziente. La probabilità pre-test dipende dalla prevalenza della patologia nella popolazione di studio e dalle caratteristiche cliniche del paziente<sup>31</sup>. Ne deriva che, nell'ottica di identificare la presenza di CAD, la probabilità pre-test è influenzata dall'età e dal sesso e si modifica in base alla natura della sintomatologia di ciascun paziente prima che i risultati del test da sforzo siano impiegati per definire la probabilità post-test o probabilità *a posteriori* di CAD.

Nell'analizzare i risultati della prova da sforzo, oltre alle alterazioni ECG devono essere presi in considerazione il carico di lavoro, l'aumento della frequenza cardiaca, la risposta pressoria, la fase di recupero e il contesto clinico<sup>32</sup>. È stato riportato che la valutazione congiunta delle modificazioni del tratto ST e della frequenza cardiaca può migliorare l'attendibilità delle informazioni prognostiche<sup>33</sup>, ma tale osservazione può non estendersi alle popolazioni sintomatiche<sup>34</sup>.

Il test da sforzo deve essere eseguito solo dopo attenta valutazione clinica della sintomatologia e dopo esame obiettivo, incluso l'ECG a riposo. Non deve, invece, essere effettuato routinariamente in pazienti affetti da documentata stenosi aortica severa o cardiomiopia ipertrofica, se non in casi selezionati e sotto stretta sorveglianza allo scopo di valutare la capacità funzionale.

Devono essere annotate le cause che hanno indotto all'interruzione della prova da sforzo e i sintomi e la loro severità al momento dell'interruzione, così come devono essere valutati il tempo di insorgenza delle alterazioni ECG e/o dei sintomi, il tempo complessivo di esercizio, la risposta pressoria e della frequenza cardiaca, l'entità e la severità delle alterazioni ECG e l'entità della loro regressione, e la frequenza cardiaca nella fase di recupero. In caso di test da sforzo ripetuti, può essere utilizzata la scala di Borg, o metodi analoghi di valutazione dell'intensità dei sintomi, per procedere ad una comparazione dei risultati<sup>35</sup>. Le cause di interruzione di una prova da sforzo sono elencate nella Tabella 3.

In alcuni pazienti, l'ECG da sforzo può non essere dirimente, come quando non viene raggiunto l'85% della frequenza cardiaca massima in assenza di sintomi o ischemia, quando l'esecuzione della prova è condizionata da problemi extracardiaci od ortopedici, o in presenza di alterazioni ECG dubbie. Un test da sforzo dai risultati non risolutivi deve essere seguito da altro esame diagnostico non invasivo, a meno che il paziente non abbia una probabilità pre-test di CAD estremamente bassa (< 10%). Inoltre, un test "normale" in un paziente in terapia antischemica non necessariamente esclude la presenza di CAD significativa<sup>36</sup>. A scopo diagnostico, la prova da sforzo deve essere eseguita in pazienti non in terapia antischemica, anche se questo non è sempre possibile e scevro da rischi.

**Tabella 3.** Cause di interruzione del test da sforzo.

Il test da sforzo può essere interrotto per una delle seguenti motivazioni:

1. Insorgenza di sintomi, quali dolore, affaticamento, dispnea e claudicatio
2. Associazione dei sintomi come il dolore con significative alterazioni del tratto ST
3. Ragioni di sicurezza quali:
  - a) marcato sottoslivellamento del tratto ST (> 2 mm indicazione relativa e ≥ 4 mm indicazione assoluta per l'interruzione del test)
  - b) soprasslivellamento del tratto ST ≥ 1 mm
  - c) aritmie significative
  - d) repentina diminuzione della pressione arteriosa sistolica > 10 mmHg
  - e) marcata ipertensione (pressione sistolica > 250 mmHg o pressione diastolica > 115 mmHg)
4. Il raggiungimento della frequenza cardiaca massima teorica può costituire motivo di interruzione del test, a discrezione del medico responsabile, in pazienti con ottima tolleranza allo sforzo che non siano stanchi



Il test da sforzo può essere utile anche per valutare l'efficacia terapeutica di controllo dell'angina in seguito a terapia medica o rivascolarizzazione o per definire la prescrizione dell'esercizio dopo adeguato controllo sintomatologico, anche se l'effetto sull'outcome di test da sforzo eseguiti periodicamente non è stato ancora mai formalmente analizzato.

**Raccomandazioni per l'esecuzione dell'elettrocardiogramma da sforzo nella valutazione diagnostica iniziale dei pazienti con angina**

**Classe I**

1) Pazienti con sintomatologia anginosa e probabilità pre-test di CAD intermedia-alta sulla base dell'età, del sesso e dei sintomi, a meno che siano inabili all'esercizio o sviluppino alterazioni ECG tali da rendere l'ECG non interpretabile (livello di evidenza B).

**Classe IIb**

- 1) Pazienti con sottoslivellamento del tratto ST  $\geq 1$  mm all'ECG a riposo o in trattamento con digossina (livello di evidenza B).
- 2) Pazienti con probabilità pre-test di CAD bassa (< 10%) sulla base dell'età, del sesso e dei sintomi (livello di evidenza B).

**Raccomandazioni per l'esecuzione dell'elettrocardiogramma da sforzo nei successivi controlli di routine in pazienti con angina stabile cronica**

**Classe IIb**

1) ECG da sforzo periodico di routine in assenza di variazioni cliniche (livello di evidenza C).

**Test da sforzo associato a tecniche di imaging**

L'ecocardiografia e la scintigrafia perfusionale sono fra le tecniche di imaging più diffuse. Entrambe possono essere utilizzate in associazione al test da sforzo o da stress farmacologico e molti studi ne hanno documentato il potere prognostico e diagnostico. Le più recenti tecniche di imaging cardiaco includono anche la risonanza magnetica che, per motivi logistici, viene generalmente eseguita utilizzando uno stress farmacologico piuttosto che da sforzo.

Le tecniche di imaging presentano svariati vantaggi rispetto al tradizionale ECG da sforzo, che consistono in un maggiore potere diagnostico (Tabella 4) nel riscontrare CAD ostruttiva, nella possibilità di documentare l'estensione e la localizzazione delle zone ischemiche, nella capacità di fornire informazioni diagnostiche a fronte di anomalie ECG a riposo o quando il paziente sia inabile all'esercizio. Tali metodiche vengono spesso privilegiate in pazienti precedentemente sottoposti ad intervento coronarico percutaneo (PCI) o bypass aortocoronarico (CABG) in virtù della loro superiore capacità di localizzare le zone ischemiche. In pazienti con lesioni coronariche di intermedia severità documentate angiograficamente, il riscontro di ischemia è

**Tabella 4.** Riassunto delle caratteristiche dei test diagnostici per l'angina stabile.

	Diagnosi di coronaropatia	
	Sensibilità (%)	Specificità (%)
ECG da sforzo	68	77
Ecocardiografia da sforzo	80-85	84-86
Scintigrafia perfusionale da sforzo	85-90	70-75
Ecocardiografia da stress con dobutamina	40-100	62-100
Ecocardiografia da stress con vasodilatatori	56-92	87-100
Scintigrafia perfusionale da stress con vasodilatatori	83-94	64-90

predittivo di eventi cardiaci futuri, laddove un test di imaging negativo può identificare quei pazienti a basso rischio che possono essere rassicurati.

**Test da sforzo associato ad ecocardiografia**

L'ecocardiografia da stress è stata sviluppata come metodica alternativa al "tradizionale" ECG da sforzo e come indagine supplementare per determinare la presenza e il grado di severità dell'ischemia miocardica durante sforzo. Prima del test massimale, generalmente eseguito su cicloergometro, viene acquisito un ecocardiogramma a riposo; ulteriori immagini ecocardiografiche vengono acquisite, quando possibile, durante ogni fase della prova da sforzo e al picco dell'esercizio; l'esame si può rivelare tecnicamente difficile<sup>37</sup>. Sono riportate una sensibilità e una specificità per CAD significativa pari, rispettivamente, al 53-93% e al 70-100%. A seconda delle metanalisi, la sensibilità e specificità complessiva relativa all'ecocardiografia da sforzo è, rispettivamente, dell'80-85% e dell'84-86%<sup>38-41</sup>. Recenti progressi tecnologici hanno condotto ad un miglioramento della definizione del bordo endocardico mediante l'uso di mezzi di contrasto, che facilitano l'identificazione delle anomalie segmentarie della cinesisi parietale, e di preparati iniettabili per l'esame della perfusione miocardica<sup>42</sup>. I progressi nel campo del Doppler tissutale e di *strain rate* imaging sono ancora più promettenti.

Il Doppler tissutale fornisce informazioni quantitative sulle velocità miocardiche regionali, e lo *strain* e lo *strain rate* misurano la deformazione miocardica regionale, in particolare lo *strain* rappresenta la differenza di velocità fra due regioni contigue e lo *strain rate* la differenza nell'unità di tempo. Entrambe le metodiche del Doppler tissutale e dello *strain rate* imaging hanno portato ad un miglioramento del potenziale diagnostico dell'ecocardiografia da stress<sup>43</sup> con conseguente incremento della capacità di identificazione precoce dell'ischemia prima che si inneschi la cascata ischemica. Ne deriva che, data la natura quantitativa di tali tecniche, la variabilità interosservatore e la soggettività di interpre-

tazione dei risultati sono ridotte. Pertanto, si prevede che il Doppler tissutale e lo *strain rate* imaging giungeranno ad integrare le attuali tecniche ecocardiografiche impiegate per determinare la presenza di ischemia e miglioreranno l'accuratezza e la riproducibilità dell'ecocardiografia da stress nel più ampio contesto clinico. Esistono anche dati che dimostrano come il Doppler tissutale possa rafforzare il potere prognostico dell'ecocardiografia da stress<sup>44</sup>.

#### *Test da sforzo associato a scintigrafia miocardica perfusionale*

Il tallio-201 e il tecnezio-99m sono i traccianti radioattivi più comunemente impiegati nella tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo (SPECT) associata a test massimale eseguito su cicloergometro o treadmill. Le immagini multiplanari inizialmente utilizzate nella scintigrafia miocardica perfusionale sono state via via sostituite da quelle SPECT, giacché superiori in termini di qualità e di capacità di localizzazione e quantificazione. In seguito alla captazione del tracciante, le immagini generate con scintigrafia perfusionale SPECT consentono una valutazione del flusso coronarico regionale. Mediante tale metodica, l'ipoperfusione miocardica è caratterizzata da una ridotta captazione durante stress rispetto a quella osservabile a riposo, mentre un'aumentata captazione del tracciante perfusionale nei polmoni identifica quei pazienti con CAD severa e diffusa. La perfusione miocardica analizzata con tecnica SPECT ha un valore predittivo della presenza di CAD molto più sensibile e specifico rispetto all'ECG da sforzo. Senza correzione del *bias* di selezione, la scintigrafia da sforzo ha una sensibilità ed una specificità, rispettivamente, del 70-98% e 40-90%, con valori medi pari a 85-90% e 70-75% a seconda delle metanalisi<sup>40,41,45,46</sup>.

#### *Test da stress farmacologico associato a metodiche di imaging*

Sebbene, laddove possibile, sia preferibile il test da sforzo associato ad una metodica di imaging che consente una riproduzione più fisiologica dell'ischemia e una valutazione della sintomatologia, in alcuni casi può essere utilizzato lo stress farmacologico. Quest'ultimo, associato sia alla scintigrafia perfusionale sia all'ecocardiografia, è indicato nei pazienti inabili all'esercizio o come alternativa alla prova da sforzo. Due sono gli approcci impiegati: a) infusione di farmaci simpaticomimetici a breve durata d'azione, come la dobutamina, somministrati a dosi crescenti, che aumentano il consumo miocardico di ossigeno e simulano gli effetti dell'esercizio fisico; b) infusione di vasodilatatori, come l'adenosina e il dipiridamolo, che mettono in evidenza da una parte i territori irrorati da arterie coronarie sane con aumentata perfusione e, dall'altra, territori irrorati da arterie coronarie stenotiche emodinamicamente significative con ridotto incremento o diminuzione di perfusione (fenomeno di "furto").

In generale, lo stress farmacologico è privo di rischi e ben tollerato dai pazienti. Particolare attenzione deve essere rivolta ad assicurarsi che i pazienti destinati a ricevere un vasodilatatore (adenosina o dipiridamolo) non stiano già assumendo dipiridamolo a scopo antiaggregante o per altri motivi e che si astengano dall'assumere caffeina nelle 12-24 h precedenti per i noti effetti sul metabolismo. L'adenosina può causare vasospasmo in soggetti asmatici, ma in questi casi può essere impiegata la dobutamina come stimolo alternativo. Il potere diagnostico della scintigrafia perfusionale da stress e dell'ecocardiografia da stress è simile a quello delle prove da sforzo. Sono riportate una sensibilità e una specificità per l'eco-dobutamina e per l'eco-stress con vasodilatatori, rispettivamente, del 40-100% e 62-100% e del 56-92% e 87-100%<sup>39,40</sup>. La sensibilità e la specificità per la presenza di CAD mediante SPECT con adenosina sono dell'83-94% e del 64-90%<sup>40</sup>.

Nel complesso, l'ecocardiografia da stress e la scintigrafia perfusionale da stress, sia che utilizzino uno stress farmacologico, sia che vengano eseguite durante test da sforzo, trovano applicazioni simili e la scelta dell'una o dell'altra metodica dipende per lo più dalle strutture locali e dall'abilità degli operatori. L'eco-stress presenta alcuni vantaggi rispetto alla scintigrafia perfusionale da stress, che si traducono in una specificità più elevata, nella possibilità di un'analisi più esaustiva della funzione e dell'anatomia cardiaca, una disponibilità maggiore e costi più contenuti, oltre a non implicare l'esposizione a radiazioni. Tuttavia, almeno il 5-10% dei pazienti presenta una finestra ecocardiografica inadeguata. Lo sviluppo di tecniche ecocardiografiche quantitative, come il Doppler tissutale, rappresenta un passo in avanti verso un aumento della concordanza interosservatore e dell'attendibilità dell'ecocardiografia da stress.

Sebbene esistano dati a supporto della superiorità in termini diagnostici delle tecniche di imaging rispetto all'ECG da sforzo, i costi per l'impiego di tali metodiche come indagini di prima scelta sono rilevanti. Ciononostante, l'uso delle tecniche di imaging gioca un ruolo importante nella valutazione dei pazienti con bassa probabilità pre-test di CAD, con test da sforzo non dirimente, in particolar modo di sesso femminile<sup>47,48</sup>, nell'identificazione delle lesioni da rivascolarizzare e nella valutazione dell'ischemia post-rivascolarizzazione<sup>49,50</sup>.

Una descrizione delle metodologie volte all'analisi della vitalità miocardica va al di là dello scopo di queste linee guida, ma un gruppo di lavoro ESC ha precedentemente pubblicato un report sulle metodiche di imaging impiegate per individuare il miocardio ibernato<sup>51</sup>. Infine, ancorché le tecniche di imaging consentano di valutare accuratamente le variazioni di localizzazione e il grado di severità dell'ischemia nel tempo e in risposta al trattamento, non si raccomanda come prassi di eseguire esami periodici in assenza di modifiche dello stato clinico.

**Raccomandazioni per l'esecuzione del test da sforzo associato a tecniche di imaging (ecocardiografia e scintigrafia perfusionale) nella valutazione diagnostica iniziale dei pazienti con angina**

**Classe I**

1) Pazienti con alterazioni dell'ECG a riposo, blocco di branca sinistro, sottoslivellamento del tratto ST > 1 mm, ritmo da pacemaker o sindrome di Wolff-Parkinson-White, in quanto impediscono un'accurata interpretazione delle modificazioni ECG durante stress (livello di evidenza B).

2) Pazienti con ECG da sforzo non dirimente, ma con un'accettabile tolleranza allo sforzo, che non presentino elevata probabilità di CAD significativa e con diagnosi ancora dubbia (livello di evidenza B).

**Classe IIa**

1) Pazienti con pregressa rivascolarizzazione (PCI o CABG) nei quali sia determinante localizzare l'ischemia (livello di evidenza B).

2) Come alternativa all'ECG da sforzo quando le strutture, i costi e la disponibilità di personale lo consentano (livello di evidenza B).

3) Come alternativa all'ECG da sforzo in pazienti con bassa probabilità pre-test di CAD quali donne con dolore toracico atipico (livello di evidenza B).

4) Per valutare la severità funzionale di lesioni coronariche intermedie identificate alla coronarografia.

5) Per localizzare l'ischemia qualora sia necessario prendere in considerazione una procedura di rivascolarizzazione in pazienti già sottoposti a coronarografia (livello di evidenza B).

**Raccomandazioni per l'impiego di stress farmacologico associato a tecniche di imaging (ecocardiografia e scintigrafia perfusionale) nella valutazione diagnostica iniziale dei pazienti con angina**

Per le classi I, IIa e IIb valgono le stesse raccomandazioni precedentemente riportate, qualora il paziente sia inabilitato all'esercizio.

**Risonanza magnetica cardiaca con stress farmacologico**

La risonanza magnetica cardiaca con stress farmacologico associata all'infusione di dobutamina può essere eseguita per identificare anomalie della cinesi parietale secondarie all'ischemia o zone di alterata perfusione. In virtù di una migliore qualità dell'immagine, il riscontro di anomalie della cinesi parietale è stato riportato essere pari a quello dell'eco-dobutamina<sup>52</sup>. Sebbene l'impiego nella pratica clinica della risonanza magnetica cardiaca quale metodica per lo studio perfusionale sia ancora in fase di sviluppo, i risultati ad oggi ottenuti sono incoraggianti se paragonati all'angiografia coronarica, alla tomografia ad emissione di positroni e alla SPECT.

Un recente *consensus panel* incaricato della revisione delle attuali indicazioni alla risonanza magnetica car-

diaca ha attribuito una classe di raccomandazione II per lo studio perfusionale e della cinesi parietale (la classe II fornisce rilevanti informazioni cliniche ed è spesso utile; simili informazioni possono essere ottenute con altre tecniche, ma i dati a sostegno sono scarsi)<sup>53</sup>.

**Ecocardiografia a riposo**

L'ecocardiografia Doppler e bidimensionale a riposo è utile per identificare o escludere la presenza di valvulopatia<sup>54</sup> o cardiomiopatia ipertrofica<sup>55</sup> quali patologie associate responsabili dei sintomi o per valutare la funzione ventricolare<sup>38</sup>. A fini meramente diagnostici, l'ecocardiografia trova valido impiego in pazienti con soffio patologico all'esame clinico, con storia ed alterazioni ECG suggestive di cardiomiopatia ipertrofica o pregresso IM e segni o sintomi di scompenso cardiaco. La risonanza magnetica cardiaca può anche essere eseguita per determinare alterazioni cardiache strutturali e per valutare la funzione ventricolare, malgrado l'esecuzione routinaria dell'esame sia limitata dalla disponibilità della metodica.

Nonostante i recenti progressi del Doppler tissutale e della misurazione dello *strain rate* nella valutazione della funzione diastolica, le implicazioni terapeutiche e diagnostiche della disfunzione diastolica isolata restano ancora da chiarire. Sebbene la valutazione diagnostica della struttura e della funzione cardiaca in pazienti con angina sia per lo più focalizzata su particolari sottogruppi, l'analisi della funzione ventricolare riveste un'importanza fondamentale ai fini della stratificazione del rischio per la quale l'ecocardiografia (o metodiche alternative di valutazione della funzione ventricolare) è sempre più indicata.

**Raccomandazioni per l'esecuzione dell'ecocardiografia nella valutazione diagnostica iniziale dei pazienti con angina**

**Classe I**

1) Pazienti con sospetta valvulopatia o cardiomiopatia ipertrofica all'auscultazione (livello di evidenza B).

2) Pazienti con sospetto scompenso cardiaco (livello di evidenza B).

3) Pazienti con pregresso IM (livello di evidenza B).

4) Pazienti con blocco di branca sinistro, onde Q patologiche o altre alterazioni ECG, incluso l'emiblocco anteriore sinistro (ipertrofia ventricolare sinistra) (livello di evidenza C).

**Monitoraggio elettrocardiografico ambulatoriale**

Con il monitoraggio ECG ambulatoriale (Holter) è possibile rilevare la presenza di ischemia miocardica durante lo svolgimento delle normali attività quotidiane, anche se raramente tale riscontro nel contesto dell'angina pectoris stabile fornisce dati prognostici o diagnostici aggiuntivi rispetto al test da sforzo<sup>59,60</sup>. Tuttavia, il monitoraggio ambulatoriale può rivelarsi utile in pazienti con sospetta angina vasospastica e ha, inoltre, un importante valore diagnostico in pazienti

con angina stabile e sospetta aritmia grave. Non si raccomanda l'esecuzione di ripetuti monitoraggi ECG ambulatoriali per la valutazione di pazienti con angina stabile cronica.

**Raccomandazioni per l'esecuzione dell'elettrogramma ambulatoriale nella valutazione diagnostica iniziale dei pazienti con angina**

Classe I

1) Angina con sospetta aritmia (livello di evidenza B).

Classe IIa

1) Sospetta angina vasospastica (livello di evidenza C).

**Tecniche non invasive per la valutazione delle calcificazioni e dell'anatomia coronariche**

*Tomografia computerizzata*

La tomografia computerizzata a fascio di elettroni e quella multidetettore o multistrato si sono dimostrate metodiche di imaging efficaci nella rilevazione del calcio coronarico e nella quantificazione delle calcificazioni coronariche. Il punteggio di Agatston<sup>61</sup>, calcolato mediante software dedicati, è il metodo più diffuso per la quantificazione dei depositi di calcio a livello delle coronarie in base al volume e alla densità delle placche calcifiche. Studi di popolazione hanno dimostrato che il calcio coronarico può essere utile per identificare pazienti a rischio elevato di CAD significativa; tuttavia, tale indagine non è raccomandata di routine per la valutazione diagnostica dei pazienti con angina stabile<sup>62,63</sup>.

I tempi di acquisizione delle immagini e la risoluzione spaziale della tomografia computerizzata a fascio di elettroni e di quella multidetettore si sono ridotti a tal punto che l'angio-tomografia può essere eseguita utilizzando mezzi di contrasto<sup>64</sup>. Nell'ambito di queste due tecniche, la tomografia computerizzata multidetettore o multistrato si è dimostrata quella più promettente in termini di imaging non invasivo e studi preliminari hanno evidenziato un'ottima risoluzione e la possibilità di esaminare la parete arteriosa e le caratteristiche di eventuali placche aterosclerotiche. Per la tomografia computerizzata a 16 strati è stata riportata una sensibilità e una specificità per il riscontro di CAD, rispettivamente, del 95% e 98%<sup>65</sup>, mentre studi che hanno utilizzato la tomografia computerizzata a 64 detettori hanno riportato una sensibilità e una specificità pari a, rispettivamente, 90-94% e 95-97% e, ancora più importante, un valore predittivo negativo del 93-99%<sup>66,67</sup>. L'angio-tomografia può essere presa in considerazione nel trattamento conservativo di pazienti con bassa probabilità pre-test di CAD (<10%) e con test funzionale dubbio (ECG da sforzo o stress test con metodiche di imaging).

**Raccomandazioni per l'esecuzione dell'angio-tomografia nei pazienti con angina stabile**

Classe IIb

1) Pazienti con bassa probabilità pre-test di CAD, con

test da sforzo o stress test associato a metodiche di imaging non dirimente (livello di evidenza C).

*Angio-risonanza magnetica*

Come nel caso della tomografia computerizzata, i miglioramenti nelle tecniche di risonanza magnetica consentono oggi di eseguire l'esame con mezzo di contrasto in modo non invasivo<sup>53</sup>. Tuttavia, allo stato attuale, tale metodica rappresenta solamente un valido strumento di analisi e non se ne raccomanda l'impiego routinario nella valutazione diagnostica dell'angina stabile.

**Tecniche invasive per la valutazione dell'anatomia coronarica**

*Coronarografia*

La coronarografia viene solitamente eseguita nell'ambito di una serie di indagini volte a definire una diagnosi e le relative opzioni terapeutiche. I risultati di un esame non invasivo possono rivelarsi sufficientemente probativi della presenza di CAD ostruttiva e un'adeguata stratificazione del rischio può contribuire a determinare la necessità di eseguire una coronarografia per ulteriori approfondimenti. Tuttavia, questa può essere controindicata in casi di inabilità o di severa comorbidità o può fornire risultati non conclusivi. In pazienti sopravvissuti ad un arresto cardiocircolatorio o con aritmie ventricolari minacciose, è importante giungere ad una diagnosi che confermi o escluda inequivocabilmente la presenza di CAD<sup>68,69</sup>. Inoltre, gli esami non invasivi non consentono di valutare l'idoneità all'intervento di rivascolarizzazione che può rendersi necessario per motivi prognostici o in pazienti sintomatici. La coronarografia svolge un ruolo fondamentale nella valutazione di pazienti con angina stabile, giacché è in grado di fornire informazioni attendibili sull'anatomia coronarica, tali da evidenziare la presenza o meno di stenosi luminale, definire la strategia terapeutica (terapia medica o rivascolarizzazione miocardica) e stabilire la prognosi. Il rischio di complicanze maggiori associato a cateterismo diagnostico è dell'1-2%, mentre il rischio composito di morte, IM o ictus è dello 0.1-0.2%<sup>70</sup>.

Sebbene la coronarografia standard consenta di quantificare il grado di severità delle occlusioni coronariche, altre tecniche invasive, quali l'ecografia intravascolare o le misure fisiologiche intracoronariche, sono in grado di fornire una analisi più approfondita delle lesioni coronariche. L'ecografia intravascolare e la misurazione della velocità di flusso coronarico (riserva vasodilatatrice coronarica) o della pressione arteriosa intracoronarica (riserva di flusso frazionaria), che possono rivelarsi particolarmente utili nel trattamento dei pazienti con lesioni alla coronarografia di severità intermedia o come supporto ad un intervento percutaneo, non sono di prassi necessarie in corso di valutazione

dell'angina stabile (vedere documento integrale su [www.escardio.org](http://www.escardio.org)).

### **Raccomandazioni per l'esecuzione della coronarografia a fini diagnostici nei pazienti con angina stabile**

#### Classe I

- 1) Angina stabile severa (classe CCS III o superiore) con elevata probabilità pre-test, specialmente in caso di sintomatologia refrattaria alla terapia medica (livello di evidenza B).
- 2) Pazienti sopravvissuti ad un arresto cardiocircolatorio (livello di evidenza B).
- 3) Pazienti con aritmie ventricolari gravi (livello di evidenza C).
- 4) Pazienti già sottoposti a rivascolarizzazione miocardica (PCI, CABG) con recidive di angina pectoris moderata o severa (livello di evidenza B).

#### Classe IIa

- 1) Pazienti a rischio medio-elevato di CAD con diagnosi non dirimente ai test non invasivi o con risultati contraddittori a diversi esami non invasivi (livello di evidenza C).
- 2) Pazienti ad elevato rischio di restenosi dopo PCI, qualora la procedura sia stata eseguita in sede prognosticamente rilevante (livello di evidenza C).

## **Stratificazione del rischio**

La prognosi a lungo termine dell'angina stabile è variabile e le diverse alternative terapeutiche si sono estese notevolmente, spaziando dal semplice controllo della sintomatologia a strategie altamente efficaci, ma spesso costose. In riferimento alla stratificazione del rischio nell'angina stabile, per rischio ci si riferisce innanzitutto al rischio di morte cardiovascolare, anche se tale termine viene spesso indistintamente usato per definirne l'associazione con l'IM o, in alcuni casi, con combinazioni più vaste di endpoint cardiovascolari. La stratificazione del rischio risponde ad un duplice obiettivo, da una parte quello di fornire esaurienti risposte agli interrogativi sulla prognosi formulati dai pazienti stessi, dagli impiegati, dagli assicuratori e dagli specialisti non cardiologi per condizioni di comorbilità, dall'altro quello di essere di ausilio nella scelta del trattamento più appropriato.

Nel caso di alcuni interventi terapeutici, in particolare la rivascolarizzazione miocardica e/o una terapia farmacologica intensiva, i benefici che si ottengono in termini prognostici in alcune categorie di pazienti ad elevato rischio sono solo apparenti, se non addirittura nulli in quelli con prognosi favorevole. Ne deriva, pertanto, la necessità di identificare nella fase iniziale di valutazione dell'angina stabile quei pazienti a più elevato rischio che maggiormente possono trarre beneficio da un trattamento aggressivo.

Ai fini dell'applicazione delle linee guida sulla prevenzione primaria, una mortalità a 10 anni  $> 5\%$  ( $> 0.5\%/anno$ ) definisce una condizione ad elevato rischio<sup>71</sup>. Ciononostante, a causa della difficoltà di paragonare diversi sistemi di predizione del rischio fra le varie popolazioni, di determinare l'accuratezza di previsioni individualizzate e di sintetizzare le molteplici componenti del rischio, spesso analizzate separatamente, nel calcolo del rischio individuale, non esistono chiare indicazioni in termini assoluti delle condizioni da considerarsi ad elevato o basso rischio in pazienti con documentata malattia cardiovascolare<sup>72,73</sup>. Inoltre, negli ultimi 40-50 anni (da quando sono stati identificati i primi predittori di rischio), la percezione professionale e collettiva di ciò che costituisce un elevato o basso rischio è andata continuamente mutando e ciò rende ragione del perché non sia facile colmare tale lacuna.

Tuttavia, nell'attesa che si realizzi un modello rigoroso e versatile di predizione del rischio che racchiuda ogni potenziale aspetto della stratificazione del rischio, esiste un approccio pragmatico alternativo, desunto dai dati dei trial clinici. Al di là dei possibili *bias* nell'interpretazione ed estrapolazione dei risultati, i dati dei trial clinici forniscono una stima dei livelli di rischio assoluto attraverso l'impiego degli attuali interventi terapeutici standard anche in pazienti con documentata patologia vascolare. Ciò, d'altro canto, facilita la definizione di elevato, basso e medio rischio in un moderno contesto allo scopo di determinare il valore soglia di riferimento per le procedure invasive o per una terapia farmacologica intensiva.

Il rischio di morte cardiovascolare a 1 anno nello studio PEACE<sup>74</sup> era  $< 1\%$ , mentre in popolazioni ad "elevato rischio", come quella di pazienti diabetici del MICRO-HOPE<sup>75</sup> o quella dello studio IONA<sup>76</sup>, si è dimostrato essere  $> 2\%$ . Ai fini di queste linee guida e salvo diversamente specificato, un paziente affetto da angina con un tasso di mortalità ad 1 anno  $> 2\%$ , sulla base di un modello di predizione del rischio validato, è considerato ad elevato rischio, laddove un valore  $< 1\%$  identifica un paziente a basso rischio e un valore 1-2% un paziente a rischio intermedio.

La valutazione clinica, la risposta ai test provocativi, la quantificazione della funzione ventricolare e del grado di severità della CAD rappresentano i quattro elementi chiave per stratificare il rischio cardiovascolare di un paziente. Generalmente, il processo di stratificazione del rischio ha una struttura piramidale in base alla quale i pazienti vengono in prima istanza sottoposti a valutazione clinica, seguita nella maggior parte dei casi da una valutazione non invasiva dell'ischemia e della funzione ventricolare, fino a giungere all'esecuzione della coronarografia in gruppi selezionati.

### **Stratificazione del rischio mediante valutazione clinica**

L'anamnesi e l'esame obiettivo sono in grado di fornire informazioni prognostiche estremamente importanti.

In questa fase di stratificazione del rischio, è opportuno eseguire un ECG e gli esami di laboratorio riportati nella sezione precedente possono fornire dati supplementari per la stima del rischio. È stato dimostrato che il diabete, l'ipertensione, la sindrome metabolica, il fumo ed elevati livelli di colesterolo (non controllato o elevato malgrado la terapia) sono fattori predittivi di outcome sfavorevole in pazienti con angina stabile o affetti da CAD documentata. Altri fattori importanti da prendere in considerazione sono l'età avanzata, un pregresso IM<sup>77,78</sup>, sintomi e segni di scompenso cardiaco<sup>77-79</sup> e il pattern di sviluppo (di recente insorgenza o progressivo), e la severità dell'angina, in particolare se refrattaria alla terapia<sup>80-82</sup>.

La presenza di angina tipica rappresenta un fattore prognostico significativo nei pazienti sottoposti a coronarografia, sebbene dipendente dal grado di severità della CAD. Al contrario, il decorso clinico dell'angina, la sua frequenza e le alterazioni ECG a riposo sono risultati fattori predittivi indipendenti di sopravvivenza e di sopravvivenza libera da IM e i relativi dati possono essere integrati in un punteggio (Figura 2) per la stima dell'outcome, soprattutto nel primo anno dalla valutazione. Il valore prognostico dello score di angina diventa nullo dopo 3 anni e risulta superiore in presenza di conservata funzione ventricolare<sup>72,80</sup>.

Anche l'esame obiettivo può essere utile ai fini della determinazione del rischio. Il riscontro di vasculopatia periferica (sia degli arti inferiori sia carotidea) identifica pazienti ad alto rischio di eventi cardiovascolari nell'angina stabile. Inoltre, la presenza di segni di scompenso cardiaco (indice di funzionalità ventricolare) conferisce una prognosi avversa.

Pazienti affetti da angina stabile con alterazioni ECG a riposo, quali evidenza di pregresso IM, blocco di branca sinistro, emblocco anteriore sinistro, ipertrofia ventricolare sinistra, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado o fibrillazione atriale, sono a più elevato rischio di eventi cardiovascolari rispetto a quelli con normale tracciato ECG. In popolazioni non selezionate di pazienti affetti da angina stabile, è possibile che la probabilità di rischio alla prima osservazione sia inferiore a quella riportata in molti degli studi citati, in considerazione del fatto che la maggior parte di questi studi fa riferimento a casistiche sottoposte a successive indagini angiografiche.

Score = evoluzione dell'angina x (1 + frequenza) + alterazioni ST/T		
Stabile = 0	(fino a 5)	(6 punti)
Progressiva = 1		
Dolore notturno = 2		
Instabile = 3		

**Figura 2.** Punteggio (score) prognostico per l'angina. L'andamento dell'angina<sup>80</sup> può essere usato a scopo prognostico.

### **Raccomandazioni per la stratificazione del rischio mediante valutazione clinica, comprensiva di elettrocardiogramma e test di laboratorio, nei pazienti con angina stabile**

#### **Classe I**

1) Anamnesi dettagliata ed esame obiettivo, che include la misurazione dell'indice di massa corporea e della circonferenza vita in tutti i pazienti, oltre ad una completa descrizione dei sintomi, una quantificazione del danno funzionale, pregressa anamnesi medica e profilo di rischio cardiovascolare (livello di evidenza B).

2) ECG a riposo in tutti i pazienti (livello di evidenza B).

#### **Stratificazione del rischio mediante test provocativi**

Le informazioni prognostiche desumibili da un test provocativo, sia esso di tipo ergometrico o farmacologico, eventualmente associato ad una metodica di imaging, riguardano non solo la dimostrazione di ischemia, ma anche la valutazione della soglia ischemica, l'estensione e il grado di severità dell'ischemia (nel caso delle tecniche di imaging) e la capacità funzionale (nel caso del test ergometrico). I test provocativi da soli non sono in grado di stimare il rischio di eventi futuri, in particolare la prova da sforzo dovrebbe essere parte integrante di un programma di valutazione clinica ed i relativi risultati non devono essere considerati separatamente. Ne deriva, pertanto, che i test provocativi hanno lo scopo di fornire informazioni supplementari inerenti alla stima del rischio di un paziente.

Tranne che in caso di cateterismo cardiaco immediato, i pazienti sintomatici con sospetta o documentata CAD devono essere sottoposti a test provocativo per stimare il rischio di eventi futuri. L'attuale indicazione si basa unicamente su dati provenienti da studi osservazionali, in quanto ad oggi non sono stati ancora pubblicati trial randomizzati in materia. La scelta del test provocativo iniziale dipende dall'ECG a riposo, dalla capacità fisica all'esercizio, dalla competenza dell'operatore e dalla disponibilità delle metodiche nella struttura.

#### **Elettrocardiogramma da sforzo**

L'utilità dell'ECG da sforzo nella stratificazione del rischio in pazienti sintomatici con CAD documentata o sospetta è stata ampiamente dimostrata. I predittori prognostici sono costituiti dalla capacità di esercizio e dal rilievo di ischemia (clinica ed ECG) inducibile con lo sforzo. Un indice prognostico rilevante è rappresentato dalla massima tolleranza all'esercizio, che è determinata non solo dal grado di disfunzione ventricolare a riposo e dall'entità dell'eventuale disfunzione ventricolare sinistra provocata dallo sforzo<sup>29,83</sup>, ma anche dall'età, dalle condizioni fisiche generali, dalle comorbilità e dallo stato psicologico. La capacità di esercizio si può misurare in base alla massima durata dell'esercizio, al massimo livello di MET raggiunto, al massimo carico di lavoro espresso in Watt, alla massima fre-

quenza cardiaca e al doppio prodotto (frequenza cardiaca × pressione arteriosa). La singola variabile adottata per misurare la capacità di esercizio riveste minore importanza in rapporto all'inclusione di tale predittore prognostico nella valutazione clinica. In pazienti con CAD nota e funzione ventricolare normale o leggermente ridotta, la sopravvivenza a 5 anni è superiore in quelli che presentano una maggiore tolleranza allo sforzo<sup>29,77,84-86</sup>.

Alcuni studi hanno cercato di inglobare più variabili del test da sforzo in un unico score prognostico, dimostrando che il valore clinico del test aumenta considerevolmente quando siano incluse nell'analisi multivariata diverse variabili, quali la frequenza cardiaca al picco dell'esercizio, il sottoslivellamento del tratto ST, l'eventuale insorgenza di angina, il massimo carico di lavoro e lo *slope* del tratto ST<sup>84,87-89</sup>.

Il Duke treadmill score rappresenta lo score maggiormente utilizzato per il test ergometrico al treadmill e attribuisce un punteggio in base alla durata dell'esercizio, all'entità della deviazione del tratto ST e all'eventuale insorgenza di angina durante sforzo per calcolare la probabilità di rischio di un determinato paziente<sup>84,88</sup> (Figura 3). Nella prima applicazione di questo score ad una popolazione di soggetti con sospetta CAD, i due terzi dei pazienti con valori di score indicativi di basso rischio mostravano una sopravvivenza a 4 anni del 99% (mortalità media a 1 anno pari allo 0.25%), mentre il 4% di quelli con valori di score indicativi di alto rischio presentava una mortalità a 4 anni del 79% (mortalità media a 1 anno pari al 5%). È stato dimostrato che l'associazione di parametri clinici ed ergometrici, unitamente o meno a punteggi come il Duke treadmill score, rappresenta un metodo efficace di classificazione dei soggetti ad alto e basso rischio nell'ambito di popolazioni di pazienti con sospetta o documentata CAD.

#### Ecocardiografia da sforzo

L'ecocardiografia da sforzo risulta efficace nella stratificazione del rischio di eventi cardiovascolari futuri<sup>41,90</sup> con un ottimo valore predittivo negativo<sup>91,92</sup> secondo il quale i pazienti con test negativo presentano una incidenza ad 1 anno di eventi "hard" (morte o IM) < 0.5%.

<b>Duke treadmill score</b>		
Tempo d'esercizio in minuti		<i>n</i>
Sottoslivellamento del tratto ST x 5		- <i>n</i>
Angina (non limitante x 4)		- <i>n</i>
Angina (limitante x 8)		- <i>n</i>
<b>Rischio</b>		<b>mortalità a 1 anno</b>
Basso	≥ 5	0.25%
Intermedio	4-10	1.25%
Alto	≤ -11	5.25%

Figura 3. Punteggio (score) di Duke al test ergometrico su treadmill<sup>88</sup>.

Il rischio di eventi futuri dipende dall'entità delle anomalie della cinesi regionale a riposo e dalle anomalie della cinesi parietale indotte dallo sforzo, risultando ad elevato rischio quei pazienti con maggiori alterazioni a riposo e con più estesa ischemia inducibile<sup>38</sup>. L'identificazione dei pazienti ad alto rischio consente di pianificare in modo adeguato le successive indagini e/o strategie interventistiche.

#### Scintigrafia perfusionale da stress

Sulla base dei risultati di diversi studi relativi a migliaia di pazienti, un esame scintigrafico normale è altamente predittivo di prognosi favorevole, con una incidenza di morte e IM ad 1 anno < 1%, valore simile a quanto riportato per la popolazione generale. Fanno eccezione i pazienti con esame scintigrafico normale ma con score all'ECG da sforzo su treadmill suggestivi di alto rischio o con severa disfunzione ventricolare sinistra a riposo<sup>93</sup>.

Diversamente, il riscontro di alterazioni alla scintigrafia perfusionale è associato alla presenza di severa CAD e al rischio di eventi cardiaci futuri. Ampi difetti di perfusione indotti dal test provocativo, difetti di perfusione in più territori vascolari, una transitoria dilatazione ischemica della cavità ventricolare sinistra durante stress e, in pazienti valutati mediante tallio-201, un'umentata captazione polmonare dopo stress ergometrico o farmacologico, rappresentano fattori prognostici avversi<sup>46,94</sup>.

Il valore prognostico del test da sforzo associato a metodiche di imaging è superiore a quello dei test provocativi farmacologici, in virtù dei dati aggiuntivi che può fornire rispetto alla sola scintigrafia perfusionale o all'ecocardiografia circa la sintomatologia, la tolleranza all'esercizio e la risposta emodinamica all'esercizio.

#### Raccomandazioni per la stratificazione del rischio mediante elettrocardiogramma da sforzo nei pazienti con angina stabile che possono eseguire un esercizio fisico

##### Classe I

- 1) Tutti i pazienti con alterazioni ECG a riposo alla prima osservazione (livello di evidenza B).
- 2) Pazienti con CAD stabile dopo significativa variazione dei sintomi (livello di evidenza C).

##### Classe IIa

- 1) Pazienti sottoposti a rivascolarizzazione con significativo peggioramento della sintomatologia (livello di evidenza B).

#### Raccomandazioni per la stratificazione del rischio mediante test da sforzo associato a metodiche di imaging (scintigrafia perfusionale o ecocardiografia) nei pazienti con angina stabile che possono eseguire un esercizio fisico

##### Classe I

- 1) Pazienti con alterazioni ECG a riposo, blocco di

branca sinistro, sottoslivellamento del tratto ST > 1 mm, ritmo da pacemaker o sindrome di Wolff-Parkinson-White in quanto impediscono un'accurata interpretazione delle modificazioni ECG durante stress (livello di evidenza C).

2) Pazienti con ECG da sforzo non dirimente ad alta o intermedia probabilità di CAD (livello di evidenza B).

#### Classe IIa

1) Pazienti sottoposti a rivascolarizzazione con peggioramento della sintomatologia (livello di evidenza B).

2) Come alternativa all'ECG da sforzo quando le strutture, i costi e la disponibilità di personale lo consentano (livello di evidenza B).

#### **Raccomandazioni per la stratificazione del rischio mediante stress farmacologico associato a tecniche di imaging (scintigrafia perfusionale o ecocardiografia) nei pazienti con angina stabile**

##### Classe I

1) Pazienti inabilitati all'esercizio.

Per le altre indicazioni di classe I e II, si rimanda a quelle riportate per il test da sforzo associato a metodiche di imaging (scintigrafia perfusionale o ecocardiografia) in pazienti con angina stabile che possono eseguire un esercizio fisico, fatta eccezione per le strutture locali che non dispongono di metodiche di imaging.

#### **Stratificazione del rischio mediante valutazione della funzione ventricolare**

La funzione ventricolare sinistra rappresenta il maggiore fattore predittivo di sopravvivenza a lungo termine in quanto, in pazienti con angina stabile, la mortalità aumenta con il decrescere della frazione di eiezione ventricolare sinistra. Una frazione di eiezione a riposo < 35% è associata ad una mortalità ad 1 anno > 3%<sup>77,79,95,96</sup>. I dati di follow-up a lungo termine dello studio CASS hanno dimostrato che il 72% della mortalità totale si era verificata nel 38% della popolazione esaminata caratterizzata da disfunzione ventricolare sinistra e severa CAD. La sopravvivenza a 12 anni in pazienti con frazione di eiezione > 50, 35-49% e < 35% era, rispettivamente, del 73, 54 e 21% (p < 0.0001). D'altro canto, la prognosi dei pazienti con ECG normale e basso rischio di severa CAD è ottima<sup>82</sup> e la valutazione della funzione ventricolare consente di ottenere informazioni prognostiche supplementari relative all'anatomia coronarica.

Come sottolineato in precedenza, la valutazione clinica può essere utile per identificare i pazienti con scompenso cardiaco e, pertanto, ad aumentato rischio di eventi cardiovascolari futuri. Tuttavia, occorre considerare la prevalenza non trascurabile di disfunzione ventricolare asintomatica<sup>97-99</sup>, che è stata riportata essere 2 volte più elevata di quella di scompenso cardiaco, per lo più determinata dalla presenza di cardiopatia ischemica.

Ad un follow-up di 2 anni in pazienti con angina stabile, le dimensioni ventricolari hanno dimostrato possedere un valore prognostico incrementale rispetto alla prova da sforzo<sup>100</sup>. In uno studio su pazienti ipertesi senza angina, l'ecocardiografia, eseguita per valutare la funzione e struttura ventricolare, ha portato ad una riclassificazione del 37% della popolazione esaminata dalla categoria a medio/basso rischio a quella ad elevato rischio<sup>101</sup> al punto che le linee guida europee sul trattamento dell'ipertensione ne raccomandano ora l'esecuzione nei pazienti ipertesi<sup>102</sup>. Particolare attenzione deve essere rivolta ai pazienti diabetici affetti da angina, nei quali l'ecocardiografia consente di identificare la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra e disfunzione ventricolare sia sistolica sia diastolica, di frequente riscontro in questa popolazione. In conclusione, è consigliabile procedere ad una valutazione della funzione ventricolare per la stratificazione del rischio dei pazienti con angina stabile, così come ad una verifica della presenza di ipertrofia ventricolare sinistra (mediante ecocardiografia o risonanza magnetica) e ad una valutazione della funzione ventricolare in pazienti ipertesi o diabetici. Nella maggior parte degli altri casi, la scelta della modalità di valutazione della funzione ventricolare dipenderà dai risultati dei test già eseguiti o da eseguire o dalla stima del rischio ottenuta mediante altre metodiche. Ad esempio, i pazienti già sottoposti a test provocativo associato a metodiche di imaging non necessitano di ulteriori indagini, mentre in pazienti che devono sottoporsi a coronarografia a seguito di test da sforzo inequivocabilmente positivo a basso carico di lavoro, in assenza di pregresso IM o di altre indicazioni all'ecocardiografia, la funzione ventricolare sistolica può essere valutata nel corso dell'esame.

#### **Raccomandazioni per la stratificazione del rischio mediante valutazione ecocardiografica della funzione ventricolare nei pazienti con angina stabile**

##### Classe I

1) Ecocardiografia a riposo in pazienti con pregresso IM, sintomi o segni di scompenso cardiaco, o alterazioni ECG a riposo (livello di evidenza B).

2) Ecocardiografia a riposo in pazienti ipertesi (livello di evidenza B).

3) Ecocardiografia a riposo in pazienti diabetici (livello di evidenza C).

##### Classe IIa

1) Ecocardiografia a riposo in pazienti con normale ECG a riposo in assenza di pregresso IM altrimenti non candidabili a coronarografia (livello di evidenza C).

#### **Stratificazione del rischio mediante coronarografia**

Al di là delle indiscusse limitazioni della coronarografia nell'identificare le placche vulnerabili suscettibili di provocare eventi coronarici acuti, è stato chiaramente dimostrato che l'estensione, il grado di severità delle



occlusioni coronariche e la localizzazione della CAD alla coronarografia rappresentano importanti fattori prognostici<sup>79,95,103,104</sup>.

Sono stati utilizzati svariati indici prognostici per correlare la severità della patologia con il rischio di sviluppare eventi cardiaci, il più semplice e diffuso dei quali consiste nella classificazione della CAD in base al numero e al tipo dei vasi coinvolti (malattia di 1, 2 o 3 vasi o del tronco comune). Nello studio CASS, relativo a pazienti in terapia medica, la sopravvivenza a 12 anni dei pazienti con coronarie normali era del 91% contro il 74% di quelli con malattia monovasale, il 59% di quelli con malattia bivasale e il 50% di quelli con malattia trivasale ( $p < 0.001$ )<sup>96</sup>. I pazienti in terapia medica con stenosi severa a livello del tronco comune hanno generalmente una prognosi sfavorevole, così come una stenosi critica dell'arteria discendente anteriore sinistra (LAD) prossimale riduce significativamente le percentuali di sopravvivenza. Infatti, è stata riportata una sopravvivenza a 5 anni del 54 e 79% in pazienti affetti da malattia trivasale rispettivamente con o senza stenosi della LAD prossimale  $> 95\%$ <sup>104</sup>.

Se eseguiti in modo appropriato, i test non invasivi hanno un discreto valore predittivo di eventi avversi, soprattutto in presenza di una bassa probabilità pre-test di severa CAD. Di fronte ad un rischio di mortalità cardiovascolare ad 1 anno  $\leq 1\%$ , non è consigliabile eseguire la coronarografia per identificare i pazienti passibili di un miglioramento della prognosi. Al contrario, la coronarografia è consigliabile in pazienti con un rischio di mortalità cardiovascolare ad 1 anno  $> 2\%$ . Relativamente all'opportunità di eseguire la coronarografia nei pazienti a rischio intermedio, di fronte ad un rischio di mortalità cardiovascolare ad 1 anno dell'1-2%, la decisione deve basarsi sull'analisi di una molteplicità di fattori, quali la sintomatologia, lo stato funzionale, lo stile di vita, l'attività lavorativa, la presenza di comorbidità e la risposta alla terapia iniziale.

Grazie al crescente interesse collettivo e dei mass media nei confronti delle attuali tecnologie e dell'accesso sempre più diffuso ad internet e ad altre fonti di informazione, i pazienti hanno oggi la possibilità di documentarsi piuttosto esaurientemente circa gli esami e le strategie terapeutiche disponibili per la loro condizione. È compito del medico accertarsi che il paziente sia adeguatamente informato sui rischi e i potenziali benefici, laddove presenti, di una qualsiasi procedura e indirizzare opportunamente le loro decisioni. Alcuni pazienti potrebbero optare per un trattamento medico piuttosto che per una procedura interventistica o avere qualche dubbio in merito alla diagnosi che potrebbe rivelarsi inaccettabile indipendentemente dall'evidenza loro fornita. La coronarografia non deve essere eseguita in pazienti affetti da angina che rifiutano di sottoporsi a procedura invasiva, che preferiscono evitare un intervento di rivascularizzazione, che non sono candidati a PCI o CABG o nei quali non si otterrebbe un miglioramento della loro qualità di vita.

### **Raccomandazione per la stratificazione del rischio mediante coronarografia in pazienti con angina stabile**

- 1) Pazienti ad elevato rischio di outcome sfavorevole sulla base del test non invasivo anche se con sintomatologia anginosa lieve-moderata (livello di evidenza B).
- 2) Angina stabile severa (classe CCS III), specialmente se i sintomi non rispondono bene alla terapia medica (livello di evidenza B).
- 3) Angina stabile in pazienti candidati ad intervento chirurgico non cardiaco maggiore, in particolare di chirurgia vascolare (riparazione di aneurisma aortico, bypass femorale, endoarteriectomia carotidea) con caratteristiche di rischio intermedio o elevato al test non invasivo (livello di evidenza B).

### **Classe IIa**

- 1) Pazienti con diagnosi non dirimente al test non invasivo o con risultati contraddittori a differenti test non invasivi (livello di evidenza C).
- 2) Pazienti ad elevato rischio di restenosi dopo PCI, qualora la procedura sia stata eseguita in sede prognosticamente rilevante (livello di evidenza C).

Un riassunto delle raccomandazioni per l'impiego routinario delle indagini di valutazione dell'angina stabile con i relativi livelli di evidenza in rapporto alla diagnosi e alla prognosi è riportato nelle Tabelle 5 e 6.

### **Considerazioni diagnostiche particolari: angina con coronarie "normali"**

Buona parte dei pazienti, in particolare di sesso femminile, che vengono sottoposti a coronarografia per sintomi di dolore toracico non presentano CAD significativa<sup>105</sup>. In questi pazienti, la tipologia del dolore è indicativa delle seguenti tre possibilità: a) dolore non anginoso, b) angina atipica, inclusa l'angina vasospastica, e c) sindrome X.

### **Sindrome X**

#### *Quadro clinico*

Per quanto non esista una definizione universalmente accettata di sindrome X, la classica descrizione richiede il riscontro delle seguenti tre componenti:

- 1) angina tipica da sforzo (associata o meno ad angina a riposo e dispnea);
- 2) ECG da sforzo positivo o altro test da sforzo positivo associato a metodiche di imaging;
- 3) coronarie normali.

Per le sue caratteristiche di dolore toracico frequente, di attacchi anginosi ricorrenti nell'arco di 1 settimana e dell'andamento stabile, la sindrome X è comparabile all'angina stabile cronica. Tuttavia, la presentazione clinica dei pazienti inclusi negli studi sulla sindrome X è estremamente variabile e il rilievo di angina a riposo

**Tabella 5.** Riassunto delle raccomandazioni per l'impiego routinario delle indagini non invasive di valutazione dei pazienti con angina stabile.

Test	Diagnosi		Prognosi	
	Classe di raccomandazione	Livello di evidenza	Classe di raccomandazione	Livello di evidenza
Test di laboratorio				
Emocromo completo, creatinina	I	C	I	B
Glicemia a digiuno	I	B	I	B
Profilo lipidico a digiuno	I	B	I	B
Proteina C reattiva ad alta sensibilità, omocisteina, Lp(a), ApoA, ApoB	IIb	B	IIb	B
ECC				
Valutazione iniziale	I	C	I	B
In corso di angina	I	B	I	B
ECC periodico di routine ai successivi controlli	IIb	C	IIb	C
Monitoraggio ECG ambulatoriale				
Sospetta aritmia	I	B	I	B
Sospetta angina vasospastica	IIa	C		
Sospetta angina con test da sforzo normale	IIa	C		
Rx torace				
Sospetto scompenso cardiaco o anomalie all'auscultazione	I	B	I	B
Sospetta patologia polmonare significativa	I	B		
Ecocardiogramma				
Sospetto scompenso cardiaco, anomalie all'auscultazione, ECG alterato, onde Q, BBB, marcate alterazioni del tratto ST	I	B	I	B
Pregresso infarto miocardico				
Iperensione o diabete mellito	I	C	I	B
Pazienti a rischio basso-intermedio per i quali non è prevista valutazione alternativa della funzione ventricolare sinistra			IIa	C
ECG da sforzo				
Di prima scelta alla valutazione iniziale, a meno che il paziente non sia inabile all'esercizio o l'ECG sia non interpretabile	I	B	I	B
Pazienti con CAD nota e significativo peggioramento dei sintomi				
Test periodico di routine quando l'angina sia controllata	IIb	C	I	B
Test da sforzo associato a metodiche di imaging (ecocardiografia o metodica radionuclidica)			IIb	C
Valutazione iniziale in pazienti con ECG non interpretabile	I	B	I	B
Pazienti con test da sforzo non dirimente (ma con tolleranza allo sforzo accettabile)	I	B	I	B
Angina post-rivascolarizzazione	IIa	B	IIa	B
Per localizzare l'area ischemica in vista dell'intervento di rivascularizzazione	IIa	B		
Valutazione della severità funzionale di lesioni intermedie riscontrate alla coronarografia	IIa	C		
Test provocativo farmacologico associato a metodiche di imaging				
Pazienti inabili all'esercizio	I	B	I	B
Pazienti con test da sforzo non dirimente a causa della ridotta tolleranza allo sforzo	I	B	I	B
Per valutare la vitalità miocardica	IIa	B		
Per le altre indicazioni valgono quelle riportate per il test da sforzo associato a metodiche di imaging in caso di strutture locali che prediligano la modalità farmacologica piuttosto che da sforzo	IIa	B	IIa	B
Angio-tomografia non invasiva				
Pazienti con bassa probabilità pre-test di CAD e test provocativo non dirimente o positivo	IIb	C		

ApoA = apolipoproteina A, ApoB = apolipoproteina B; BBB = blocco di branca; CAD = coronaropatia; ECC = elettrocardiogramma; Lp(a) = lipoproteina A.

**Tabella 6.** Riassunto delle raccomandazioni per l'intervento di rivascularizzazione in pazienti con angina stabile.

Indicazione	Prognosi*		Sintomatologia**		Studio
	Classe di raccomandazione	Livello di evidenza	Classe di raccomandazione	Livello di evidenza	
PCI (in presenza di adeguata anatomia coronarica, opportuna stratificazione del rischio e dopo averne discusso con il paziente)					
Angina in classe CCS I-IV malgrado terapia medica associata a malattia monovasale			I	A	ACME, MASS
Angina in classe CCS I-IV malgrado terapia medica associata a malattia multivasale (pazienti non diabetici)			I	A	RITA-2, VA-ACME
Angina stabile con sintomatologia minore controllata dalla terapia (classe CCS I) associata a malattia mono-, bi- o trivasale con segni obiettivi di estesa ischemia	IIb	C			ACIP
CABG (in presenza di adeguata anatomia coronarica, opportuna stratificazione del rischio e dopo averne discusso con il paziente)					
Angina associata a malattia del tronco comune	I	A	I	A	CASS, studio Coronary Surgery, studio VA, metanalisi di Yusuf
Angina associata a malattia trivasale con segni obiettivi di estesa ischemia	I	A	I	A	
Angina associata a malattia trivasale con ridotta funzione ventricolare	I	A	I	A	
Angina associata a malattia bi- o trivasale con CAD significativa della LAD prossimale	I	A	I	A	
Angina in classe CCS I-IV associata a malattia multivasale (pazienti diabetici)	IIa	B	I	B	BARI, GABI, ERACI-I, SoS, ARTs, Yusuf et al., Hoffmann et al.
Angina in classe CCS I-IV associata a malattia multivasale (pazienti non diabetici)			I	A	
Angina in classe CCS I-IV malgrado terapia medica associata a malattia monovasale con CAD significativa della LAD prossimale			I	B	MASS
Angina in classe CCS I-IV malgrado terapia medica associata a malattia monovasale senza CAD significativa della LAD prossimale			IIb	B	
Angina con sintomatologia minore controllata dalla terapia (classe CCS I) associata a malattia mono-, bi- o trivasale con segni obiettivi di estesa ischemia	IIb	C			ACIP

Le raccomandazioni per l'intervento di rivascularizzazione sulla base della sintomatologia si riferiscono al grado di severità dei sintomi riscontrato e devono essere interpretate in tal senso anziché applicarsi all'intero spettro della sintomatologia. CABG = bypass aortocoronario; CAD = coronaropatia; CCS = coronaropatia; CCS = Canadian Cardiovascular Society; LAD = arteria coronaria discendente anteriore sinistra; PCI = intervento coronarico percutaneo. \* la prognosi è in rapporto alla mortalità totale, alla mortalità cardiovascolare o cardiaca o alla mortalità associata ad infarto miocardico; \*\* la sintomatologia è in rapporto alle variazioni di classe CCS, durata dell'esercizio, tempo di insorgenza dell'angina al test da sforzo su treadmill, ospedalizzazioni ripetute per angina o di altri parametri di capacità funzionale o qualità della vita.

so oltre che di dolore toracico da sforzo è piuttosto frequente<sup>107</sup>. Alcuni pazienti con sindrome X possono presentare disfunzione microvascolare, condizione questa che viene definita angina microvascolare<sup>108</sup>.

L'ipertensione arteriosa associata o meno ad ipertrofia ventricolare è di frequente riscontro nei pazienti con dolore toracico e arterie coronarie normali. La cardiopatia ipertensiva è caratterizzata da disfunzione endoteliale<sup>109</sup>, ipertrofia ventricolare sinistra, fibrosi perivascolare e interstiziale in presenza di disfunzione diastolica<sup>110</sup>, alterazioni ultrastrutturali coronariche e miocardiche<sup>111</sup> e ridotta riserva coronarica<sup>112</sup>. Tali modificazioni, singolarmente o in combinazione tra loro, possono compromettere il flusso coronarico in risposta alla domanda di ossigeno miocardico, provocando così angina. Nella maggior parte dei casi, il trattamento dovrebbe essere rivolto al controllo dell'ipertensione al fine di ripristinare l'integrità funzionale e strutturale del sistema cardiovascolare<sup>113</sup>.

#### *Prognosi*

In termini di mortalità, la prognosi dei pazienti con sindrome X è buona<sup>114</sup>; tuttavia, il tasso di morbilità rimane elevato<sup>115,116</sup>, comportando ripetuti episodi di dolore toracico e frequenti ospedalizzazioni<sup>117</sup>. Numerose evidenze dimostrano che il riscontro di disfunzione endoteliale in questa categoria di pazienti può identificare quelli a rischio di sviluppare malattia aterosclerotica con conseguente peggioramento della prognosi<sup>116</sup>.

#### *Diagnosi di sindrome X*

La diagnosi di sindrome X si basa sul riscontro di angina da sforzo con arterie coronarie normali o con lesioni non ostruttive alla coronarografia, associato a segni obiettivi di ischemia da sforzo (sottoslivellamento del tratto ST all'ECG da sforzo, alterazioni ischemiche alla scintigrafia). È necessario escludere eventuali altre cause di dolore toracico simil-anginoso di origine non cardiaca, come le alterazioni della motilità esofagea, la fibromialgia e la costocondrite. È altresì importante escludere la presenza di spasmo coronarico attraverso opportuni test provocativi. La presenza di disfunzione endoteliale può essere accertata mediante osservazione della risposta delle arterie epicardiche all'acetilcolina. Infatti, l'esecuzione di test provocativi invasivi con infusione di acetilcolina assolve il duplice scopo di escludere, da un lato, la presenza di vasospasmo e di rilevare, dall'altro, un'eventuale disfunzione endoteliale, entrambi responsabili di un peggioramento della prognosi. In alcuni casi, come ad esempio in presenza di estesi difetti di perfusione e di anomalie della cinesi parietale durante test provocativo o ancora di arterie coronarie angiograficamente alterate, può anche essere effettuata un'ecografia intravascolare per evidenziare lesioni ostruttive non diagnosticate in precedenza. Occorre sottolineare la prognosi eccellente in assenza di disfunzione endoteliale e il paziente deve essere informato e rassicurato circa il decorso favorevole della sua condizione.

#### **Raccomandazioni per la valutazione dei pazienti con sindrome X**

##### Classe I

1) Ecocardiografia a riposo in pazienti con angina e arterie coronarie normali o lesioni non ostruttive, allo scopo di verificare la presenza di ipertrofia ventricolare e/o disfunzione endoteliale (livello di evidenza C).

##### Classe IIb

1) Acetilcolina intracoronarica durante coronarografia con caratteristiche di normalità all'analisi visiva, allo scopo di verificare le variazioni di flusso coronarico endotelio-dipendenti e di escludere la presenza di vasospasmo (livello di evidenza C).

2) Ecografia intravascolare e misurazione della riserva coronarica o della riserva di flusso frazionaria allo scopo di evidenziare lesioni ostruttive non diagnosticate in precedenza, quando le immagini angiografiche sono suggestive della presenza di lesioni non ostruttive e i test provocativi associati a metodiche di imaging evidenziano un'estesa area ischemica (livello di evidenza C).

#### **Angina variante/vasospastica**

##### *Quadro clinico*

I pazienti con angina variante o vasospastica presentano dolore tipico localizzato, che si verifica solitamente a riposo e solo raramente è provocato dall'esercizio. Il dolore si risolve generalmente con l'assunzione di nitrati nell'arco di pochi minuti. Il termine di angina variante o vasospastica viene applicato per descrivere questa tipologia di sintomi, che rispondono anche alla definizione di "angina di Prinzmetal"<sup>119</sup>. Per l'angina a riposo con normale tolleranza all'esercizio e associata a malattia coronarica ostruttiva in assenza di vasospasmo si applica lo stesso trattamento dell'angina tipica, mentre in caso di dolore toracico in assenza di CAD significativa o vasospasmo occorre valutare le cause del dolore anginoso di origine non cardiaca e procedere al trattamento previsto nell'usuale prevenzione primaria.

Buona parte dei pazienti con anamnesi suggestiva di angina vasospastica presentano malattia coronarica ostruttiva e, in questi casi, l'angina vasospastica può associarsi ad angina tipica da sforzo secondaria a lesioni coronariche critiche. Il vasospasmo può essere precipitato dal fumo, da alterazioni dell'equilibrio elettrolitico (potassio, magnesio), dall'uso di cocaina, dall'esposizione al freddo, da patologie autoimmuni, dall'iperventilazione o dall'insulino-resistenza.

##### *Storia naturale e prognosi*

La prognosi dell'angina vasospastica dipende dall'entità della CAD sottostante. Eventi quali morte e IM sono estremamente rari in pazienti con coronarie angiograficamente normali, anche se sono stati riportati alcuni casi<sup>120</sup>. Percentuali di mortalità ad 1 anno intorno allo 0.5% sono state riscontrate in pazienti con lesioni non ostruttive<sup>121</sup>, mentre percentuali meno favorevoli sono state riferite in pazienti con spasmo coronarico sovrapposto a lesioni stenotiche<sup>122</sup>.

### Diagnosi di angina vasospastica

**ELETTROCARDIOGRAMMA.** La componente caratteristica dell'ECG in corso di vasospasmo è costituita dal riscontro di sopraslivellamento del tratto ST<sup>119</sup>. In alcuni casi, sono stati documentati un sottoslivellamento del tratto ST<sup>123</sup> oppure la totale assenza di una qualsiasi deviazione del tratto ST<sup>124,125</sup>. Tuttavia, in considerazione del fatto che gli attacchi anginosi tendono a risolversi rapidamente, la conferma all'ECG a 12 derivazioni risulta piuttosto difficoltosa. È consigliabile, pertanto, procedere a monitoraggi ECG ripetuti delle 24 h che possono identificare eventuali alterazioni del tratto ST in corso di angina<sup>126</sup>.

**CORONAROGRAFIA.** Sebbene il riscontro di sopraslivellamento del tratto ST in corso di angina associato ad esame coronarografico normale renda la diagnosi di angina variante estremamente attendibile, permangono spesso dubbi diagnostici in casi non altrettanto ben documentati o clinicamente meno evidenti. Inoltre, non esiste una definizione universalmente accettata di vasospasmo coronarico.

In pazienti con sintomi suggestivi di angina vasospastica, il riscontro di spasmo spontaneo in corso di coronarografia è occasionale e ciò spiega il frequente ricorso a test provocativi. La sensibilità dell'iperventilazione e del *cold pressor test* nell'identificare lo spasmo coronarico è alquanto limitata<sup>127</sup> e, pertanto, nella maggioranza dei casi si procede ad infusione intracoronarica di acetilcolina<sup>128</sup> o talvolta di ergonovina<sup>129,130</sup>, che fornisce risultati analoghi. Non si raccomanda l'esecuzione di test provocativi senza coronarografia o in pazienti con lesioni ostruttive severe alla coronarografia.

### Raccomandazioni per l'esecuzione dei test diagnostici in pazienti con sospetta angina vasospastica

#### Classe I

- 1) ECG in corso di angina, quando possibile (livello di evidenza B).
- 2) Coronarografia in pazienti con dolore toracico occasionale tipico e alterazioni del tratto ST che regrediscono dopo assunzione di nitrati e/o calcioantagonisti allo scopo di determinare l'estensione della CAD sottostante (livello di evidenza B).

#### Classe IIa

- 1) Test provocativi allo scopo di identificare la presenza di spasmo coronarico in pazienti con esame coronarografico normale o con lesioni non ostruttive alla coronarografia e quadro clinico di spasmo coronarico (livello di evidenza B).
- 2) Monitoraggio ECG ambulatoriale allo scopo di identificare eventuali alterazioni del tratto ST (livello di evidenza C).

## TRATTAMENTO

### Obiettivi del trattamento

#### *Migliorare la prognosi mediante prevenzione dell'infarto miocardico e della morte*

Le azioni di prevenzione dell'IM e della morte devono essere fundamentalmente rivolte a ridurre l'incidenza di eventi trombotici acuti e lo sviluppo di disfunzione ventricolare. Le modificazioni dello stile di vita e della terapia farmacologica rivestono un ruolo di primaria importanza nel condizionamento del processo aterosclerotico e nella stabilizzazione delle placche coronariche, così come contribuiscono a ridurre l'attivazione piastrinica e le alterazioni infiammatorie e della fibrinolisi, fattori favorevoli la rottura di placca e l'occlusione trombotica. Tali azioni possono altresì impedire la progressione o portare alla regressione dell'aterosclerosi coronarica. In alcuni casi, come nei pazienti con severe lesioni delle arterie coronarie che irrorano un'area estesa di miocardio danneggiato, l'intervento di rivascolarizzazione può rappresentare un'opportunità supplementare ai fini del miglioramento della prognosi, incrementando la perfusione miocardica esistente o fornendo vie alternative di perfusione.

#### *Minimizzare o eliminare i sintomi*

Le modificazioni dello stile di vita, i farmaci e gli interventi di rivascolarizzazione rivestono un ruolo importante nel tentativo di minimizzare o eliminare i sintomi di angina, senza che per questo debbano essere simultaneamente attuati nel medesimo paziente.

### Trattamento generale

I pazienti e i loro congiunti devono essere informati della natura dell'angina pectoris, delle implicazioni di questa diagnosi e dei trattamenti consigliati. Inoltre, i pazienti devono essere invitati ad astenersi, almeno per un breve periodo di tempo, dallo svolgere l'attività che ha provocato l'angina ed istruiti all'impiego dei nitrati sublinguali per alleviare i sintomi. È utile anche segnalare loro la necessità di evitare episodi ipotensivi, consigliando di assumere i nitrati in posizione seduta, e la possibilità di effetti collaterali, in particolare l'emicrania. Si suggerisce di assumere i nitrati a scopo preventivo, onde evitare probabili episodi anginosi in risposta allo sforzo. I pazienti devono essere informati della necessità di richiedere assistenza medica qualora l'angina persista per oltre 10-20 min, malgrado il riposo e l'assunzione di nitrati sublinguali.

Particolare attenzione deve essere rivolta alle componenti dello stile di vita che possono aver contribuito allo sviluppo di tale condizione patologica e che possono influenzare la prognosi, come l'attività fisica, il fumo e il regime dietetico, e per le quali si rimanda alle raccomandazioni riportate nella Third Joint European

Societies' Task Force sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica<sup>71</sup>.

Il fumo di sigaretta deve essere assolutamente scoraggiato e i pazienti devono essere invitati ad adottare una dieta di tipo mediterraneo, costituita fondamentalmente da verdura, frutta, pesce e pollame. Eventuali variazioni da apportare alla dieta sono subordinate ai livelli di colesterolo totale e LDL e ad altre alterazioni lipidiche<sup>131</sup>. Coloro che sono in sovrappeso devono seguire una dieta dimagrante. Un moderato consumo alcolico può rivelarsi benefico, laddove un eccessivo introito risulta dannoso. L'assunzione di olio di pesce ricco di acidi grassi polinsaturi omega-3 è utile per ridurre l'ipertrigliceridemia, ed i risultati del trial GISSI-Prevenzione hanno dimostrato che un supplemento giornaliero di olio di pesce in capsule riduce il rischio di morte improvvisa in pazienti con recente IM<sup>133</sup>. Si raccomandano interventi dietetici volti a conseguire un consumo almeno settimanale di pesce<sup>134,135</sup>, mentre non si raccomandano supplementazioni di antiossidanti o di altre vitamine.

In base alle individuali capacità all'esercizio, i pazienti devono essere incoraggiati a svolgere attività fisica, in quanto questa può incrementare la tolleranza allo sforzo, ridurre i sintomi e avere ripercussioni positive su peso, lipidi plasmatici, pressione arteriosa, intolleranza al glucosio e sensibilità insulinica. Se, da un lato, esistono dati controversi sul ruolo dello stress nello sviluppo di CAD, dall'altro è indubbio che i fattori psicologici esercitano una grossa influenza nel provocare gli attacchi anginosi. Si aggiunga, poi, che la diagnosi di angina è spesso fonte di eccessiva ansia: è perciò essenziale assicurare opportunamente i pazienti, i quali possono anche trarre vantaggio dalle tecniche di rilassamento e da altri metodi di controllo dello stress.

### ***Iperensione, diabete e altre affezioni***

Le patologie concomitanti come il diabete e l'ipertensione devono essere adeguatamente trattate. Vale qui ricordare che il report della Task Force sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari<sup>71</sup> suggerisce di adottare un valore soglia di pressione arteriosa più basso per l'istituzione della terapia farmacologica antipertensiva (130/85 mmHg) in pazienti con CAD nota (pazienti affetti da angina con CAD documentata ai test invasivi o non invasivi). Per i pazienti con associato diabete e/o patologia renale tale valore soglia è < 130/80 mmHg<sup>102</sup>. Il diabete rappresenta un importante fattore di rischio per complicanze cardiovascolari e deve essere accuratamente trattato mediante un ottimo controllo della glicemia e degli altri fattori di rischio<sup>102,136,137</sup>. A tal riguardo, un intervento multifattoriale nei pazienti diabetici contribuisce a ridurre considerevolmente sia le complicanze cardiovascolari sia quelle connesse al diabete<sup>138</sup>. Recenti dati hanno documentato una riduzione del 16% dell'incidenza di morte, IM o ictus in pazienti con diabete di tipo 2 mediante l'aggiunta di pioglitazone alla terapia ipoglicemizzante, benché l'endpoint pri-

mario, che includeva anche vari tipi di complicanze vascolari, non sia risultato significativamente ridotto<sup>139</sup>. Laddove presenti, anche l'anemia e l'ipertiroidismo devono essere corretti.

### ***Attività sessuale***

Un rapporto sessuale può innescare l'angina e la preventiva assunzione di nitroglicerina può essere di aiuto. Gli inibitori delle fosfodiesterasi, come il sildenafil, il tadalafil o il vardenafil, generalmente impiegati nel trattamento della disfunzione erettile, possono conferire dei benefici in termini di durata dell'esercizio e possono essere prescritti in uomini affetti da CAD che *non* assumono nitrati a lunga durata d'azione<sup>140</sup>.

## **TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEI PAZIENTI CON ANGINA PECTORIS STABILE**

Gli obiettivi del trattamento farmacologico dell'angina pectoris stabile sono il miglioramento della qualità della vita, attraverso una riduzione della severità e/o della frequenza dei sintomi, e il miglioramento della prognosi dei pazienti.

### **Terapia farmacologica volta al miglioramento della prognosi**

#### ***Antitrombotici***

In virtù del favorevole rapporto rischio-beneficio in pazienti con CAD stabile, si raccomanda la terapia antiaggregante per la prevenzione della trombosi coronarica. Nella maggior parte dei casi, il farmaco di prima scelta è l'aspirina a basse dosi, mentre il clopidogrel può essere preso in considerazione in alcuni pazienti.

#### ***Aspirina a basse dosi***

L'aspirina è tutt'oggi il caposaldo del trattamento farmacologico per la prevenzione della trombosi arteriosa. Attraverso l'inibizione irreversibile della ciclossigenasi (COX)-1 piastrinica, l'aspirina impedisce la formazione di trombosano già alla dose  $\geq 75$  mg/die<sup>141</sup>. Il dosaggio antitrombotico ottimale è 75-150 mg/die, in quanto un dosaggio inferiore o superiore si traduce in un minore effetto dell'aspirina nel ridurre il rischio relativo<sup>142</sup>.

Diversamente da quanto riportato per gli effetti antiplastrinici, gli effetti collaterali gastrointestinali dell'aspirina aumentano per dosaggi maggiori<sup>141</sup>. Il rischio relativo di andare incontro ad emorragia intracranica aumenta del 30%, ma il rischio assoluto di tale complicanza ascrivibile alla terapia antiplastrinica con aspirina  $\geq 75$  mg/die è inferiore all'1 per 1000 pazienti-anno<sup>141,144</sup>. Non vi è evidenza che il rischio di sanguinamento intracranico sia dose-dipendente quando l'aspirina sia somministrata nel range di efficacia terapeutica. In pazienti con malattia vascolare aterosclerotica,

nella quale l'eziologia dell'ictus è per lo più di natura ischemica, gli effetti della terapia con aspirina sono inequivocabilmente positivi<sup>141,144</sup>. In conclusione, l'aspirina deve essere somministrata al minimo dosaggio efficace, al fine di ottenere, nell'impiego cronico, un compromesso ottimale tra i benefici terapeutici e gli effetti gastrointestinali.

### **Inibitori della ciclossigenasi-2 e farmaci antinfiammatori non steroidei**

L'inibizione della COX-2 riduce la produzione di prostaciclina, dotata di azione vasodilatatrice ed antiaggregante. La ridotta formazione di prostaciclina può predisporre ad elevati valori di pressione arteriosa, aterogenesi accelerata e trombosi nel caso di rottura di placca<sup>145</sup>. Il recente ritiro dal commercio del rofecoxib (Vioxx), un potente inibitore selettivo della COX-2, è stato determinato dal riscontro di un elevato rischio di eventi coronarici maggiori in un trial controllato da placebo sulla prevenzione oncologica<sup>146</sup>. Un aumentato rischio di andare incontro a IM fatale o non fatale è stato anche documentato in una metanalisi di altri trial randomizzati che hanno impiegato il rofecoxib<sup>147</sup>. Ne deriva, pertanto, che gli inibitori della COX-2 aumentano il rischio di eventi trombotici in popolazioni di pazienti a differente livello di rischio cardiovascolare. Inoltre, l'inibizione della COX-2 aumenta il rischio di ictus, scompenso cardiaco e ipertensione<sup>148</sup> e, quindi, l'impiego dei soli inibitori della COX-2 (cioè non associati ad un'efficace concomitante inibizione della COX-1 piastrinica) deve essere evitato in pazienti con angina pectoris stabile.

Quando prescritto per altre finalità terapeutiche, il trattamento con inibitori non selettivi, reversibili delle COX (farmaci antinfiammatori non steroidei [FANS]) deve essere associato ad aspirina a basse dosi allo scopo di garantire un'efficace inibizione piastrinica in pazienti con angina pectoris stabile. In questi casi, deve essere evitato l'uso di ibuprofen, in quanto questo FANS, così come il naproxene, impedisce all'aspirina di inibire in modo irreversibile la COX-1 piastrinica mediante acetilazione. Il diclofenac è un inibitore relativamente selettivo nei confronti della COX-2 e, pertanto, dotato di scarso potere antiplastrinico<sup>149</sup>; tuttavia, esso non interferisce con le capacità antiaggreganti dell'aspirina e può essere impiegato in associazione ad essa.

### **Clopidogrel**

Il clopidogrel e la ticlopidina sono due tienopiridine che agiscono da inibitori non competitivi dell'aggregazione piastrinica indotta dall'adenosina difosfato ed hanno proprietà antitrombotiche simili all'aspirina<sup>141</sup>. La ticlopidina è stata sostituita dal clopidogrel a causa del rischio di neutropenia e trombocitopenia e dei maggiori sintomi collaterali. Il principale studio sull'uso del clopidogrel nella CAD stabile è il CAPRIE<sup>150</sup>, che ha arruolato tre gruppi numericamente omogenei di pazienti con pregresso IM, pregresso ictus o vasculopatia

periferica. In questo studio, clopidogrel 75 mg/die è risultato lievemente più efficace dell'aspirina 325 mg/die (riduzione del rischio assoluto 0.51%/anno;  $p = 0.043$ ) nel prevenire le complicanze cardiovascolari nei pazienti ad alto rischio<sup>150</sup>. Paragonando gli outcome dei tre gruppi, il beneficio del clopidogrel era più evidente unicamente nei pazienti affetti da vasculopatia periferica<sup>150</sup>. Gli episodi di emorragia gastrointestinale si sono rivelati solo di poco meno frequenti con la terapia con clopidogrel rispetto a quella con aspirina, malgrado il dosaggio relativamente elevato di quest'ultima (1.99 vs 2.66% in 1.9 anni di trattamento)<sup>150</sup>. Non avendo arruolato pazienti con intolleranza all'aspirina, lo studio CAPRIE non consente di stabilire il rischio di sanguinamento gastrointestinale durante terapia con clopidogrel rispetto a quella con placebo. Anche se il clopidogrel è più costoso dell'aspirina, la somministrazione di questo farmaco può essere presa in considerazione nei pazienti intolleranti all'aspirina con rischio significativo di trombosi arteriosa. L'intolleranza gastrointestinale può essere in ogni modo controllata diversamente (vedere sotto). Dopo *stenting* coronarico o una sindrome coronarica acuta, il clopidogrel può essere associato all'aspirina per un determinato periodo di tempo, ma tale terapia di associazione non è attualmente consigliata nell'angina pectoris stabile.

Relativamente alla variabilità della risposta antiaggregante al clopidogrel, una delle argomentazioni maggiormente dibattute riguarda le interazioni farmacologiche, dato che i metaboliti attivi di clopidogrel vengono formati attraverso la via del citocromo epatico CYP3A4; tuttavia i dati a disposizione non sono univoci. Finora, non si sono osservate differenze di outcome all'analisi *post-hoc* di studi osservazionali su pazienti in terapia di mantenimento con clopidogrel associato a statine che interferiscono con CYP3A4 e non sono disponibili studi prospettici adeguati che prendano in esame la questione.

### **Terapia antiaggregante in pazienti con intolleranza gastrointestinale all'aspirina**

L'aspirina provoca un'infiammazione della mucosa gastrica dose-correlata che si accompagna a sintomi e ad un aumento dell'incidenza di sanguinamento gastrointestinale. Il clopidogrel può rappresentare un antiaggregante alternativo privo di effetti diretti sulla mucosa gastrica, e può causare meno frequentemente sintomi dispeptici; tuttavia, qualsiasi trattamento antiaggregante può predisporre ad un aumento degli eventi emorragici gastrointestinali. L'entità di tali eventi con la somministrazione di clopidogrel non è nota, in quanto non esistono dati di trial placebo-controllati a riguardo. In caso di lesioni mucosali secondarie all'assunzione di aspirina o FANS, queste possono essere alleviate neutralizzando la secrezione di acido gastrico. Quando presente, l'eradicazione dell'infezione da *Helicobacter pylori* conduce ad una riduzione del rischio di sanguinamento gastrointestinale da aspirina<sup>151</sup>. Un recente

studio ha dimostrato che l'aggiunta di esomeprazolo all'aspirina (80 mg/die) è risultata più efficace della sostituzione di quest'ultima con clopidogrel nel prevenire le recidive di sanguinamento in pazienti con ulcere e malattia vascolare<sup>152</sup>.

### **Dipiridamolo e anticoagulanti**

Il dipiridamolo non è raccomandato quale trattamento antitrombotico nell'angina stabile per la scarsa efficacia antitrombotica<sup>142</sup> e per il rischio di peggioramento della sintomatologia anginosa conseguente a fenomeni di furto coronarico. Gli anticoagulanti (warfarin o inibitori della trombina), che sono somministrati in associazione all'aspirina in alcune categorie di pazienti ad alto rischio, ad esempio nel postinfarto, non sono generalmente consigliati nei pazienti con angina stabile se non in presenza di specifica indicazione come nel caso della fibrillazione atriale.

### **Resistenza all'aspirina**

Eventuali problemi connessi alla resistenza all'aspirina<sup>153,154</sup> come pure al clopidogrel<sup>155</sup> sono di indubbio interesse, ma in assenza di chiare conclusioni in questo ambito della ricerca e senza la definizione di un *gold standard* di riferimento, sono necessari altri studi prima che si possano attuare degli schemi comportamentali.

### **Ipolipemizzanti**

Il trattamento con statine riduce il rischio di complicanze cardiovascolari aterosclerotiche nel contesto della prevenzione sia primaria sia secondaria<sup>156</sup>. In pazienti con malattia vascolare aterosclerotica è stata riscontrata una riduzione di circa il 30% dell'incidenza di complicanze cardiovascolari maggiori mediante l'impiego di simvastatina e pravastatina<sup>157-159</sup>. Nelle analisi per sottogruppi sono stati evidenziati effetti favorevoli anche in pazienti diabetici affetti da malattia vascolare ed i benefici della terapia con statine sono stati dimostrati anche nell'anziano (> 70 anni)<sup>160,161</sup>. In pazienti diabetici senza evidente vasculopatia, la simvastatina 40 mg/die e l'atorvastatina 10 mg/die hanno dimostrato efficacia simile nella prevenzione primaria di eventi cardiovascolari maggiori. Una riduzione di tali eventi è stata anche osservata nello studio placebo-controllato Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)<sup>164</sup>, che ha valutato gli effetti del trattamento con atorvastatina nella prevenzione primaria di CAD in ipertesi con livelli di colesterolo totale  $\leq 250$  mg/dl. Benché non sia stato realizzato nessun trial specifico su pazienti con angina pectoris stabile, questa popolazione costituiva una parte considerevole nei trial citati. Nello studio HPS, ad esempio, il 41% dei pazienti era sopravvissuto ad un IM e il 24% era affetto da altra patologia cardiovascolare.

Le statine abbassano i livelli di colesterolo in maniera efficace<sup>156</sup>, ma al di là dell'inibizione della sintesi di colesterolo esistono altri meccanismi dotati di effetti antinfiammatori e antitrombotici che possono con-

tribuire alla riduzione del rischio cardiovascolare. In pazienti con angina stabile sottoposti a PCI è stato dimostrato che un trattamento pre-intervento con atorvastatina 40 mg/die della durata di 7 giorni, rispetto al placebo, ha determinato una riduzione del danno miocardico procedurale, valutato in base ai marker biochimici<sup>165</sup>. Tale protezione miocardica mediante trattamento a breve termine con alte dosi di atorvastatina può essere riconducibile agli effetti non lipidici delle statine. Benefici relativi simili della terapia a lungo termine con statine sono stati osservati in pazienti con differenti livelli di colesterolo sierico pre-trattamento, anche nel range di "normalità". Pertanto, le raccomandazioni per istituire una terapia con statine si basano per quanto possibile sulla valutazione del rischio cardiovascolare del singolo paziente e del suo livello di colesterolo (nel range da normale a moderatamente elevato). Il rischio associato al colesterolo aumenta in maniera esponenziale a partire da livelli normali-bassi<sup>156</sup>, il che rende difficile valutare l'importanza relativa degli effetti ipocolesterolemizzanti e degli altri effetti del trattamento con statine per i benefici osservati nei pazienti trattati.

Le attuali linee guida europee sulla prevenzione suggeriscono un valore target di colesterolo totale < 4.5 mmol/l (175 mg/dl) e di colesterolo LDL 2.5 mmol/l (96 mg/dl) in pazienti con CAD documentata o in quelli che permangono ad elevato rischio multifattoriale (rischio > 5% di eventi cardiovascolari fatali a 10 anni). Tuttavia, una terapia mirata esclusivamente al raggiungimento di livelli target di colesterolo rischia di non giovare appieno dei benefici derivanti dall'impiego delle statine.

Una terapia con statine deve essere sempre presa in esame in pazienti con CAD stabile e angina stabile, considerati l'elevato livello di rischio e l'evidenza di un chiaro beneficio della riduzione del colesterolo nel range di normalità<sup>166</sup>. La terapia deve essere condotta con dosaggi di statine dimostratisi efficaci nel ridurre la mortalità/morbosità nei trial controllati. Qualora il dosaggio delle statine dovesse risultare inadeguato al conseguimento dei valori target di colesterolo totale e LDL sopra riportati, questo può essere incrementato fino a quello massimo tollerato. Con riferimento alla dimostrazione di provata efficacia che deriva dagli studi citati, i dosaggi ottimali delle statine sono 40 mg/die per la simvastatina, 40 mg/die per la pravastatina e 10 mg/die per l'atorvastatina. Recentemente, è stata documentata una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari in pazienti con CAD stabile mediante trattamento con atorvastatina ad alte dosi (80 mg/die)<sup>167</sup>, che si accompagnava ad un aumento di 6 volte superiore (da 0.2 a 1.2%;  $p < 0.001$ ) dei livelli enzimatici di danno epatico in assenza di riscontro di mialgia. La terapia con atorvastatina ad alte dosi deve essere riservata ai pazienti ad alto rischio.

Per quanto gli effetti collaterali del trattamento con statine siano limitati, talvolta possono verificarsi altera-



zioni a carico dell'apparato muscolo-scheletrico (dolore muscolare, aumento della creatinina e, raramente, rabdomiolisi) ed occorre monitorare i livelli degli enzimi epatici dopo l'instaurazione della terapia. I disturbi gastrointestinali possono influenzare il dosaggio delle statine e, in caso di ridotta tolleranza ad alte dosi o al mancato conseguimento del controllo lipidico con il dosaggio massimo, una diminuzione del dosaggio con l'aggiunta di ezetimibe, l'inibitore dell'assorbimento del colesterolo, può tradursi in un'adeguata riduzione dei livelli colesterolemici<sup>168</sup>. Gli effetti sulla mortalità e sulla morbilità di tale terapia d'associazione non sono tuttavia stati ancora documentati.

Per controllare i livelli lipidici in pazienti con dislipidemia severa, possono rendersi necessari altri ipolipemizzanti, quali fibrati e acido nicotinico a rilascio prolungato associati o meno a statine o altri farmaci ipolipidemici, in particolare in presenza di bassi livelli di colesterolo HDL e ipertrigliceridemia. Il torcetrapib è un nuovo farmaco che si è dimostrato efficace nell'aumentare il colesterolo HDL<sup>169</sup>; tuttavia non sono disponibili ad oggi dati sufficienti per formulare raccomandazioni generali inerenti ai livelli target di colesterolo HDL e trigliceridi da raggiungere con terapia farmacologica in pazienti affetti da angina. Una terapia combinata con statine può essere presa in esame su base individuale in pazienti con dislipidemia severa e che permangono ad alto rischio malgrado gli usuali provvedimenti (mortalità cardiovascolare stimata ad 1 anno > 2%).

#### **Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina**

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) sono farmaci di provata efficacia nel trattamento dell'ipertensione e dello scompenso cardiaco. In virtù della riduzione di IM e mortalità cardiaca osservata nei trial sugli ACE-inibitori in pazienti postinfarto e con scompenso cardiaco, questi farmaci sono stati testati anche nella terapia di prevenzione secondaria in pazienti con CAD non affetti da scompenso<sup>170-174</sup>.

La riduzione del rischio relativo di endpoint primari composti osservata con l'impiego degli ACE-inibitori è stata dell'ordine del 20% negli studi HOPE ed EUROPA contro nessuna significativa riduzione nello studio PEACE. Sfortunatamente, i risultati di questi tre trial non sono direttamente paragonabili a causa dei differenti endpoint.

Una possibile spiegazione di questa discrepanza risiede nelle differenti proprietà dei tre ACE-inibitori impiegati e dei loro relativi dosaggi. Complessivamente, i pazienti arruolati nello studio PEACE erano a rischio assoluto più basso rispetto a quelli dell'HOPE e dell'EUROPA e tale difformità nel rischio basale e nel trattamento terapeutico rappresentano verosimilmente la spiegazione della diversità riscontrata nell'outcome cardiovascolare. Gli effetti relativi del ramipril e del perindopril sull'outcome cardiovascolare si sono dimo-

strati simili in pazienti, rispettivamente, ad alto rischio e a rischio intermedio, anche se ovviamente la riduzione del rischio assoluto era maggiore nella popolazione a rischio assoluto più elevato.

Negli studi HOPE ed EUROPA, l'efficacia antipertensiva del ramipril e del perindopril rispetto al placebo ha probabilmente contribuito alla riduzione del rischio in aggiunta alle proprietà cardioprotettive di questi farmaci<sup>172</sup>. Inoltre, gli ACE-inibitori hanno una provata efficacia nel trattamento dello scompenso cardiaco e della disfunzione ventricolare sinistra<sup>173</sup> così come nel trattamento dei pazienti diabetici<sup>136</sup>. Pertanto, è opportuno tenere presente l'impiego degli ACE-inibitori in pazienti con angina pectoris stabile e concomitante ipertensione, diabete, scompenso cardiaco, disfunzione ventricolare sinistra asintomatica e nel postinfarto. In assenza di patologie concomitanti, l'uso di ACE-inibitori in pazienti con angina nell'ottica di un'eventuale riduzione del rischio assoluto deve essere vagliato a fronte di una valutazione dei costi e dei rischi di possibili effetti collaterali connessi al farmaco e al dosaggio di provata efficacia per tale indicazione.

#### **Terapia ormonale sostitutiva**

Dati epidemiologici indicano un sostanziale beneficio cardiovascolare derivante dalla terapia ormonale sostitutiva nel periodo postmenopausale. Più recentemente, tuttavia, specifici trial prospettici, in doppio cieco e placebo-controllati hanno dimostrato che la terapia ormonale sostitutiva a base di estrogeni associati a progestinici non conferisce alcun beneficio cardiovascolare in donne con CAD nota<sup>174,175</sup> e, anzi, determinerebbe un *incremento* del rischio di sviluppare malattia cardiovascolare in prevenzione primaria e del rischio di cancro alla mammella<sup>176</sup>. Anche la terapia con soli estrogeni utilizzata in prevenzione primaria in donne isterectomizzate non ha dimostrato alcun effetto favorevole in termini di cardioprotezione<sup>177</sup>. Le nuove linee guida, pertanto, sconsigliano l'uso routinario della terapia ormonale sostitutiva nelle malattie croniche<sup>178</sup> e suggeriscono di ridurne gradualmente il dosaggio in coloro che ne fanno uso fino alla completa interruzione<sup>179</sup>.

#### **Betabloccanti**

In trial condotti su pazienti nel postinfarto, i betabloccanti si sono dimostrati in grado di ridurre di circa il 30% il rischio di morte cardiovascolare e di IM<sup>180</sup>. Una recente metanalisi relativa agli effetti di diversi betabloccanti sulla mortalità ha dimostrato un beneficio non significativo del trattamento acuto, ma una significativa riduzione della mortalità pari al 24% con trattamento a lungo termine in prevenzione secondaria<sup>181</sup>. I betabloccanti dotati di attività simpaticomimetica intrinseca sono risultati avere un limitato potere cardioprotettivo ed è stata sottolineata la scarsità dei dati disponibili circa l'effetto dell'atenololo, attualmente il farmaco più frequentemente prescritto, sulla mortalità dopo IM<sup>181</sup>. Sulla base delle evidenze fornite dai trial su

pazienti postinfartuati, i betabloccanti sembrano esercitare un effetto cardioprotettivo anche in pazienti con CAD stabile, anche se tale riscontro non è stato confermato da un trial placebo-controllato. I trial che hanno impiegato i betabloccanti nel postinfarto vennero condotti prima dell'introduzione di altre terapie di prevenzione secondaria, come le statine e gli ACE-inibitori, lasciando ora qualche incertezza circa la loro efficacia se impiegati in associazione alle "moderne" terapie.

Ampi studi sull'utilizzo dei betabloccanti nell'angina stabile, come l'APSYS<sup>7</sup> e il TIBET<sup>6</sup>, non hanno dimostrato una significativa differenza nell'outcome tra i pazienti trattati con questi farmaci e quelli che assumevano calcioantagonisti, sia nifedipina sia verapamil. Uno studio di dimensioni inferiori (circa 300 anni-paziente) di confronto tra atenololo e placebo in pazienti con sintomi anginosi minimi o assenti (ASIST) ha riportato una maggiore incidenza dell'endpoint combinato, che includeva sintomi tali da richiedere trattamento, nel gruppo placebo<sup>182</sup>. Questo risultato ha confermato gli effetti antianginosi del betabloccante senza, tuttavia, dimostrare un'eventuale impatto del trattamento sulla prognosi dei pazienti con angina pectoris stabile.

I betabloccanti che agiscono sui recettori beta-1, come il metoprololo e il bisoprololo, si sono dimostrati efficaci nel ridurre gli eventi cardiaci in pazienti con scompenso cardiaco congestivo<sup>183,184</sup>. Il carvedilolo, un betabloccante non selettivo dotato di azione antagonista anche nei confronti dei recettori alfa-1, è risultato efficace nel ridurre il rischio di morte e il numero di ospedalizzazioni per cause cardiovascolari in pazienti con scompenso cardiaco<sup>185</sup>. In conclusione, i dati disponibili indicano un beneficio prognostico derivante dall'impiego dei betabloccanti in pazienti affetti da angina sopravvissuti ad un IM o con concomitante scompenso cardiaco e sulla base di tali evidenze questi farmaci sono consigliati come terapia antianginosa di prima scelta in assenza di controindicazioni.

### **Calcioantagonisti**

In base ai risultati dello studio DAVIT II con verapamil<sup>186</sup> e dell'analisi per sottogruppi in pazienti senza segni di scompenso cardiaco arruolati nello studio MDPIT con diltiazem<sup>187</sup>, la somministrazione di calcioantagonisti bradicardizzanti si accompagna ad un miglioramento della prognosi nei pazienti postinfartuati. Ciononostante, precedenti trial sull'uso della nifedipina a breve durata d'azione non hanno riportato alcun beneficio sugli endpoint *hard* in pazienti con CAD, e addirittura un aumento della mortalità con dosaggio elevato del farmaco<sup>188</sup>. Questa discordanza di dati ha generato un acceso dibattito intorno ai calcioantagonisti, enfatizzando l'inadeguatezza del trattamento con vasodilatatori a breve durata d'azione come i calcioantagonisti diidropiridinici. Una metanalisi sulla nifedipina in pazienti con angina stabile ha dimostrato che questo farmaco è ben tollerato<sup>189</sup>.

Il recente trial ACTION<sup>190</sup>, che ha paragonato gli effetti della somministrazione di nifedipina a lunga durata d'azione vs placebo a 4.9 anni di follow-up in 7665 pazienti con angina pectoris stabile, non ha riscontrato alcun beneficio nel gruppo trattato per quanto riguarda gli endpoint compositi di morte, IM, angina refrattaria, ictus invalidante e scompenso cardiaco. La terapia con nifedipina si traduceva, da un lato, in un aumento delle procedure di rivascolarizzazione periferica (hazard ratio = 1.25; p = 0.073), dall'altro in una riduzione degli interventi di CABG (hazard ratio = 0.79; p = 0.0021). Gli autori hanno concluso per la sicurezza del trattamento con nifedipina evidenziandone la capacità di ridurre gli interventi coronarici<sup>190</sup>. Tuttavia, l'assenza di benefici sugli endpoint *hard* non consente di considerare questo trattamento privo di rischi cardiovascolari. I dati dello studio CAMELOT<sup>191</sup>, che ha paragonato il trattamento con amlodipina, enalapril e placebo in 1991 pazienti con CAD stabile e valori pressori normali ad un follow-up di 2 anni, hanno dimostrato l'efficacia dei due farmaci nel ridurre in egual misura la pressione arteriosa e in modo simile l'incidenza di endpoint *hard*, anche se i risultati non raggiungevano la significatività statistica.

In conclusione, non esistono dati sufficienti a supporto dell'impiego dei calcioantagonisti a fini prognostici nell'angina stabile non complicata, sebbene quelli in grado di ridurre la frequenza cardiaca possono essere somministrati in alternativa ai betabloccanti in pazienti postinfartuati senza scompenso cardiaco intolleranti ai betabloccanti.

### **Raccomandazioni per la terapia farmacologica volta al miglioramento della prognosi in pazienti con angina stabile**

#### **Classe I**

- 1) Aspirina 75 mg/die in tutti i pazienti in assenza di specifiche controindicazioni (ad esempio, sanguinamento gastrointestinale, allergia o precedente intolleranza all'aspirina) (livello di evidenza A).
- 2) Terapia con statine in tutti i pazienti con CAD (livello di evidenza A).
- 3) Terapia con ACE-inibitori in pazienti con concomitante indicazione a tale trattamento per ipertensione, scompenso cardiaco, disfunzione ventricolare sinistra, pregresso IM con disfunzione ventricolare sinistra o diabete (livello di evidenza A).
- 4) Terapia con betabloccanti in pazienti postinfartuati o con scompenso cardiaco (livello di evidenza A).

#### **Classe IIa**

- 1) Terapia con ACE-inibitori in tutti i pazienti affetti da angina e con CAD nota (livello di evidenza B).
- 2) Clopidogrel come farmaco antiaggregante alternativo in pazienti con angina stabile che non possono assumere aspirina perché, ad esempio, allergici a tale farmaco (livello di evidenza B).
- 3) Terapia con statine ad alte dosi in pazienti ad eleva-

to rischio (mortalità cardiovascolare ad 1 anno > 2%) con CAD documentata (livello di evidenza B).

#### Classe IIb

1) Terapia con fibrati in pazienti con bassi livelli di colesterolo HDL e ipertrigliceridemia affetti da diabete o da sindrome metabolica (livello di evidenza B).

### Trattamento farmacologico dei sintomi e dell'ischemia

I sintomi di angina pectoris e i segni di ischemia (inclusa l'ischemia silente) possono essere alleviati con l'utilizzo di farmaci in grado di ridurre la richiesta miocardica di ossigeno e/o di aumentare il flusso coronarico all'interno delle zone ischemiche. I farmaci antianginosi comunemente impiegati sono i betabloccanti, i calcioantagonisti e i nitrati organici.

#### *Nitrati a breve durata d'azione*

La nitroglicerina in formulazione a rapido rilascio è efficace nell'alleviare i sintomi associati ad un attacco anginoso e può essere utilizzata nella "profilassi contingente". Gli effetti antischemici e di remissione dei sintomi sono secondari alla sua azione venodilatatrice e alla riduzione del riempimento ventricolare diastolico (ridotta pressione intracardiaca) che favoriscono la perfusione endoteliale. A questo si aggiunge anche un'azione vasodilatatrice coronarica e antagonista allo spasmo coronarico. La tolleranza ai nitrati (vedere sotto) attenua la risposta alla nitroglicerina a breve durata d'azione e deve pertanto essere evitata.

La nitroglicerina provoca effetti collaterali vasodilatatori dose-dipendenti, quali emicrania e arrossamento cutaneo, e un eventuale sovradosaggio può causare ipotensione posturale e attivazione simpatica associata a tachicardia riflessa promuovendo l'angina "paradosa". Un attacco anginoso che non risponde alla nitroglicerina a breve durata d'azione deve indurre il sospetto di IM e, pertanto, i pazienti devono essere adeguatamente istruiti circa le modalità di impiego di tale sostanza. L'assunzione di nitrati a breve durata d'azione costituisce un semplice e valido strumento di misurazione degli effetti terapeutici in associazione ad altri farmaci antianginosi.

#### *Nitrati a lunga durata d'azione*

Il trattamento con nitrati a lunga durata d'azione riduce la frequenza e la severità degli attacchi anginosi e può aumentare la tolleranza all'esercizio. Studi condotti in pazienti postinfartuati che assumevano nitrati a lunga durata d'azione non hanno dimostrato alcun beneficio in termini prognostici.

In conseguenza dello sviluppo di tolleranza, in pazienti trattati con nitrati a lunga durata d'azione è necessario prevedere un intervallo di sospensione del farmaco allo scopo di garantirne l'efficacia terapeutica. A

questo scopo, occorre definire un appropriato schema posologico che contempli la somministrazione di isosorbide dinitrato a durata d'azione intermedia o isosorbide mononitrato in formulazione atta ad assicurare un'adeguata concentrazione plasmatica. La terapia transdermica continua con nitroglicerina non è efficace e si richiede che i pazienti rimuovano i cerotti durante parte del giorno o durante la notte per ottemperare alla necessità di un intervallo di sospensione da nitrati.

#### *Betabloccanti*

I betabloccanti sono efficaci nel ridurre la sintomatologia anginosa e l'ischemia<sup>40,192-194</sup>. Essi riducono la richiesta di ossigeno riducendo la frequenza cardiaca, la contrattilità e la pressione arteriosa. Una riduzione della frequenza cardiaca sia a riposo sia durante esercizio può essere ottenuta con la maggior parte dei betabloccanti, ad eccezione di quelli dotati di attività simpaticomimetica intrinseca che agiscono solo sulla frequenza cardiaca durante esercizio. Un miglioramento della perfusione nelle aree ischemiche può essere conseguito mediante allungamento della durata della diastole (cioè del tempo di perfusione), con annullamento del furto coronarico dovuto ad un aumento del tono vascolare nelle regioni non ischemiche.

I betabloccanti che agiscono sui recettori beta-1 sono da prediligere rispetto ai betabloccanti non selettivi, in virtù dei loro vantaggi in termini di effetti collaterali e precauzioni da adottare. I più comunemente usati con provata efficacia antianginosa sono il metoprololo, l'atenololo e il bisoprololo. Al fine di garantire l'efficacia per 24 h, può essere usato un betabloccante beta-1 selettivo con lunga emivita plasmatica, come il bisoprololo, o una formulazione che assicuri un'elevata concentrazione plasmatica, come il metoprololo a rilascio controllato. Per quanto concerne l'atenololo (con emivita plasmatica di 6-9 h), è consigliabile una duplice somministrazione giornaliera, tenuto conto che un incremento del dosaggio si traduce in una maggiore durata d'azione. Le dosi target per un'efficacia antianginosa totale sono 10 mg/die per il bisoprololo, 200 mg/die per il metoprololo a rilascio controllato e 100 mg/die (o 50 mg bid) per l'atenololo. L'entità del betablocco può essere verificata al test da sforzo. I betabloccanti sono farmaci antianginosi efficaci in grado di aumentare la tolleranza all'esercizio e di ridurre la frequenza dei sintomi e il consumo di nitrati a breve durata d'azione; tuttavia, in pazienti con angina vasospastica può verificarsi un incremento dei sintomi.

Gli effetti collaterali dei betabloccanti sono costituiti da freddo alle estremità e bradicardia sintomatica, entrambi correlati all'inibizione cardiaca, e da un aggravamento del quadro respiratorio in pazienti asmatici o affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (meno frequente con i betabloccanti beta-1 selettivi). È stato anche riportato affaticamento, anche se tale segno ha rappresentato motivo di interruzione del trattamento solo nello 0.4% dei pazienti arruolati nei trial<sup>195</sup>. Ana-

logamente, non è stato riscontrato alcun incremento della depressione in pazienti in terapia betabloccante e solo in 5 per 1000 pazienti-anno è stata osservata disfunzione sessuale (rappresentando motivo di interruzione del trattamento in 2/1000)<sup>196</sup>. La qualità della vita, oggetto di ampie indagini sul trattamento dell'ipertensione, risulta ben preservata in pazienti ipertesi in terapia betabloccante<sup>197,917</sup>, anche se questo parametro non è mai stato sistematicamente valutato in pazienti con angina stabile<sup>198</sup>.

### **Calcioantagonisti**

Anche i calcioantagonisti hanno una provata efficacia antianginosa<sup>40,191-194</sup>. Essi costituiscono un'eterogenea classe di farmaci capace di dilatare le arterie coronarie e i vasi periferici, interferendo con il passaggio di calcio attraverso i canali lenti della membrana cellulare. I calcioantagonisti non selettivi o in grado di ridurre la frequenza cardiaca, come il verapamil e il diltiazem, sono anche dotati di un certo effetto inibitorio della contrattilità miocardica e di rallentamento della conduzione atrioventricolare<sup>40,192</sup>. Analogamente, i calcioantagonisti diidropiridinici con prevalente effetto vascolare, come la nifedipina, l'amlodipina e la felodipina, provocano anch'essi una riduzione della contrattilità miocardica a fronte, tuttavia, di un'attivazione simpatica riflessa associata a moderato incremento della frequenza cardiaca che si attenua nel tempo. Segni di attivazione simpatica possono essere osservati anche dopo mesi di trattamento con un calcioantagonista diidropiridinico<sup>199</sup>.

Al fine di minimizzare le variazioni di concentrazione plasmatica e gli effetti cardiovascolari, sono da prediligere i calcioantagonisti a lunga durata d'azione, come l'amlodipina, o formulazioni a rilascio prolungato di quelli a breve durata d'azione, come la nifedipina, la felodipina, il verapamil e il diltiazem<sup>200</sup>. Gli effetti collaterali sono concentrazione-dipendenti, per lo più connessi alla risposta vasodilatatoria (emicrania, arrossamento cutaneo e edema alle caviglie), e sono maggiori con i calcioantagonisti diidropiridinici. Il verapamil può causare costipazione.

L'efficacia antianginosa dei calcioantagonisti è correlata alla riduzione del lavoro cardiaco per vasodilatazione sistemica, alla vasodilatazione coronarica e all'azione contrastante il vasospasmo<sup>40,192</sup> ed è particolarmente apprezzabile in pazienti con angina vasospastica (angina di Prinzmetal)<sup>40</sup>, anche se in taluni casi è stato riscontrato un aumento dell'area ischemica<sup>201</sup>.

Lo studio CAMELOT<sup>191</sup> ha evidenziato come l'efficacia antianginosa dell'amlodipina rispetto al placebo si sia tradotta in una riduzione significativa del numero di ospedalizzazioni per angina e degli interventi di rivascolarizzazione a 2 anni di follow-up. Il trattamento con enalapril non ha prodotto risultati simili in termini di outcome correlati all'ischemia. Nello studio CAPE<sup>202</sup>, il trattamento con amlodipina ha determinato, rispetto al placebo, una lieve ma significativa ridu-

zione dell'ischemia al monitoraggio Holter (gli effetti del placebo erano piuttosto evidenti) dopo 7 settimane di trattamento. A 10 settimane, i pazienti in trattamento hanno riportato una sostanziale diminuzione degli attacchi anginosi (70 vs 44%) e una decisa riduzione del consumo di nitroglicerina (67 vs 22%). Il profilo degli effetti collaterali dell'amlodipina è risultato favorevole sia nel CAMELOT sia nel CAPE. Nello studio ACTION, la terapia con nifedipina ha determinato una riduzione degli interventi di CABG (hazard ratio = 0.79; p = 0.002), anche se tale riscontro non era associato ad una riduzione dell'endpoint primario (morte, IM acuto, angina refrattaria, scompenso cardiaco conclamato, iclus invalidante e rivascolarizzazione periferica)<sup>190</sup>.

In quasi tutti i pazienti, l'efficacia antischemica e antianginosa dei calcioantagonisti si aggiunge a quella dei betabloccanti. I calcioantagonisti diidropiridinici sono adatti per una terapia di associazione con i betabloccanti, che contrastano l'attivazione simpatica riflessa, mentre i calcioantagonisti che riducono la frequenza cardiaca possono causare disturbi della conduzione in pazienti predisposti in terapia betabloccante. Tutti i calcioantagonisti possono precipitare lo scompenso cardiaco in pazienti predisposti e i tentativi di impiegare i calcioantagonisti diidropiridinici per la loro azione vasodilatatrice nello scompenso cardiaco si sono rivelati inconcludenti. Ciononostante, l'amlodipina può essere prescritta nel trattamento dell'angina e dell'ipertensione in pazienti con scompenso cardiaco stabile quando non controllato da altra terapia (ad esempio, nitrati e betabloccanti)<sup>203</sup>.

### **Confronto tra il trattamento con betabloccanti e quello con calcioantagonisti in pazienti con angina stabile**

Lo studio IMAGE<sup>204</sup> ha paragonato a 6 settimane il trattamento con metoprololo a rilascio controllato (200 mg/die) con quello con nifedipina a lento rilascio (20 mg bid) in pazienti con angina stabile (n = 140 in entrambi i gruppi). Ambedue i farmaci hanno prodotto una maggiore tolleranza all'esercizio rispetto ai livelli basali, più evidente nei pazienti che assumevano metoprololo (p < 0.05). Le risposte alle due terapie sono state variabili e difficilmente prevedibili. Nello studio APSIS, il trattamento con verapamil a lento rilascio per 1 mese si è dimostrato lievemente superiore rispetto al metoprololo a rilascio controllato nell'incrementare la tolleranza all'esercizio<sup>205</sup>. Tuttavia, anche se in questo studio l'ischemia da sforzo costituiva fattore predittivo di eventi cardiovascolari, l'efficacia del trattamento a breve termine sull'ischemia da sforzo non si è rivelata fattore predittivo indipendente di miglioramento dell'outcome a lungo termine.

Lo studio TIBBS<sup>206</sup> ha dimostrato l'efficacia antischemica e antianginosa del bisoprololo e della nifedipina, con una netta superiorità del primo sulla seconda. Il TIBET ha confrontato l'efficacia dell'atenololo, della nifedipina e della loro associazione sull'ischemia da

sforzo e sul carico ischemico totale con disegno dello studio in doppio cieco parallelo. Entrambi i trattamenti, da soli in associazione, hanno prodotto, rispetto al placebo, un significativo miglioramento dei parametri ergometrici e una significativa riduzione dell'attività ischemica durante lo svolgimento delle attività quotidiane, ma non sono state riscontrate differenze tra i gruppi dei parametri di valutazione dell'ischemia. Molti più pazienti nel gruppo nifedipina hanno interrotto il trattamento a causa degli effetti collaterali rispetto al gruppo atenololo o a quello in terapia di associazione<sup>6,207</sup>. Le metanalisi che hanno preso in esame l'efficacia dei betabloccanti e dei calcioantagonisti nell'angina pectoris stabile indicano una superiorità dei betabloccanti nel ridurre gli episodi anginosi<sup>208</sup>, mentre entrambe le categorie di farmaci sono risultate efficaci nel migliorare la tolleranza all'esercizio e l'ischemia<sup>40,208</sup>.

In conclusione, in assenza di peggioramento IM, alla luce dei dati disponibili, la scelta tra il trattamento betabloccante o con calcioantagonisti deve basarsi sulla tolleranza individuale e sulla presenza di concomitanti patologie o terapie e, a parità di rilevanza di questi fattori, i betabloccanti sono raccomandati come trattamento di prima scelta.

#### **Confronto tra nitrati associati a betabloccanti o calcioantagonisti**

Solamente pochi studi hanno valutato l'efficacia antiischemica e antianginosa dei nitrati a lunga durata d'azione associati a betabloccanti o calcioantagonisti e non sono disponibili dati relativi ai possibili effetti dei nitrati sulla morbilità nell'angina pectoris stabile<sup>208</sup>. La metanalisi di Heidenreich et al.<sup>208</sup> ha riportato solo una tendenza non significativa ad una riduzione dell'uso di nitroglicerina con i betabloccanti e degli episodi anginosi settimanali con i calcioantagonisti, entrambi associati ai nitrati a lunga durata d'azione. Ne deriva che i nitrati a lunga durata d'azione non presentano alcun vantaggio terapeutico rispetto ai betabloccanti o ai calcioantagonisti.

#### **Attivatori del canale del potassio**

Il principale farmaco appartenente a questa classe è il nicorandil (non in commercio in Italia), dotato di un duplice meccanismo d'azione in quanto è un attivatore dei canali del potassio con una componente nitrato e con efficacia simile ai nitrati<sup>209</sup>. Viene solitamente somministrato alla dose di 20 mg bid per la prevenzione dell'angina e a dosaggi cronici può svilupparsi tolleranza all'efficacia antianginosa che, tuttavia, non sembrerebbe interferire con la tolleranza ai nitrati. Oltre alle sue proprietà antianginose, il nicorandil esercita anche un'azione cardiprotettiva. Il trial Impact of Nicorandil in Angina (IONA) ha dimostrato una significativa riduzione degli eventi coronarici maggiori nei pazienti con angina stabile trattati con l'aggiunta di nicorandil alla terapia standard rispetto al gruppo placebo<sup>76</sup>. Tuttavia, tale riscontro derivava dall'osservazione degli

effetti del nicorandil sui "ricoveri ospedalieri per dolore toracico di natura cardiaca", laddove la riduzione del rischio di morte cardiaca e IM non fatale a 1.6 anni risultava non significativa<sup>76</sup> al punto che ne è stata messa in discussione l'efficacia terapeutica<sup>210</sup>. Il nicorandil non è disponibile in tutti i paesi.

#### **Altri farmaci**

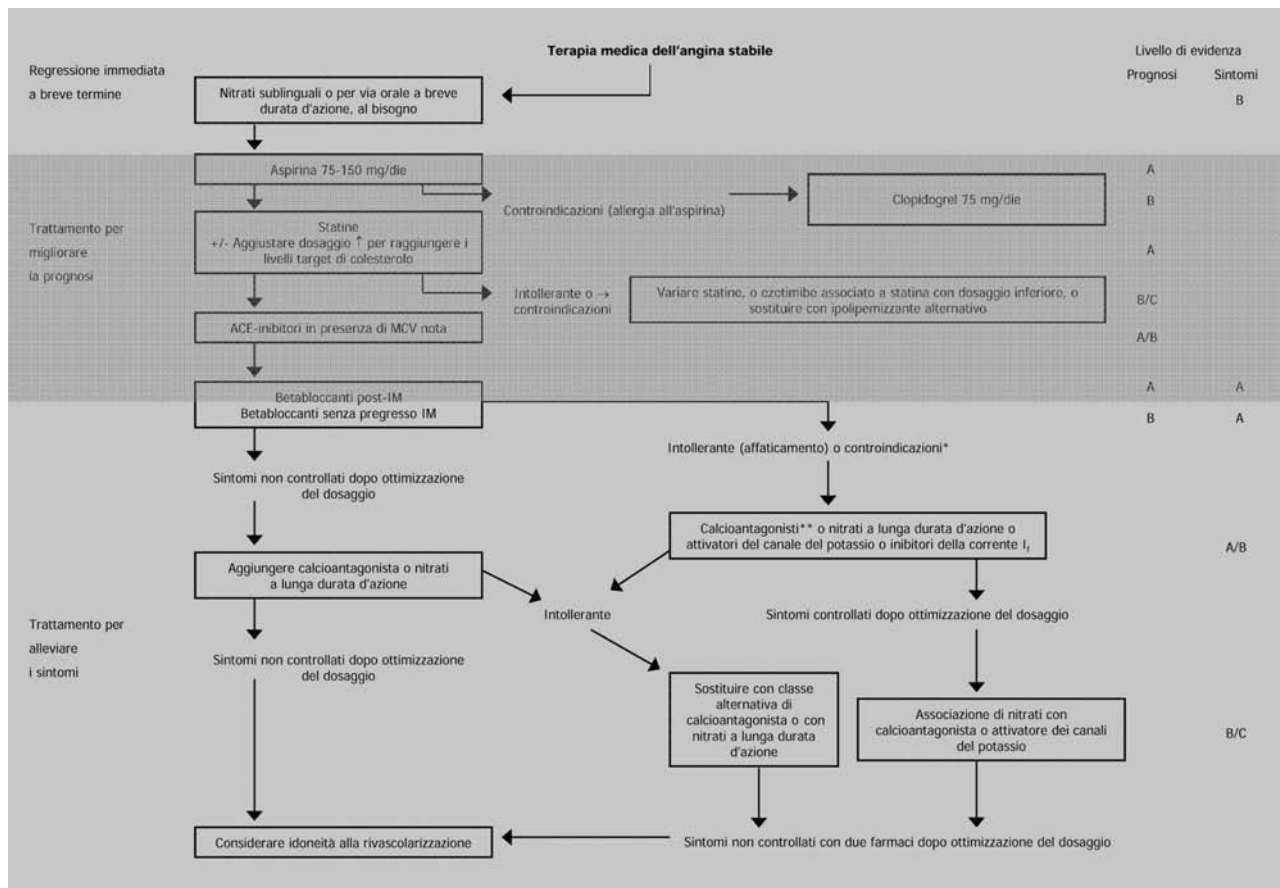
I modulatori del nodo del seno, come l'ivabradina, hanno effetti cronotropi negativi sia a riposo sia durante esercizio così come una provata efficacia antianginosa e possono essere impiegati come farmaci alternativi in pazienti che non tollerano i betabloccanti<sup>171,211,212</sup>.

I modulatori metabolici esercitano un'azione antiischemica mediante un aumento del metabolismo glucidico a spese di quello degli acidi grassi. Sia la trimetazidina sia la ranolazina si sono dimostrate efficaci nel prevenire l'angina e possono essere impiegate in associazione con agenti terapeutici emodinamici, giacché la loro efficacia primaria non si esplica attraverso una riduzione della frequenza cardiaca né della pressione arteriosa. La trimetazidina è disponibile da alcuni anni, ma non in tutti i paesi. La ranolazina non è stata ancora approvata dall'EMA, anche se tuttora soggetta ad intensa valutazione. Deve comunque essere ancora definito se tali farmaci possono influenzare la prognosi dei pazienti con angina stabile. La molsidomina è un vasodilatatore con efficacia simile ai nitrati organici e, se somministrata a dosaggi appropriati, è un valido farmaco antischemico e antianginoso<sup>217</sup>. Non è disponibile in tutti i paesi, inclusa l'Italia.

#### **Raccomandazioni per la terapia farmacologica**

Il trattamento farmacologico antianginoso deve essere individualizzato in base alle specifiche esigenze del paziente e deve essere strettamente monitorato. La terapia con nitrati a breve durata d'azione deve essere prescritta in tutti i pazienti al massimo dosaggio tollerato ai fini di un'immediata remissione dei sintomi acuti. Per quanto i dati derivanti dai trial clinici abbiano evidenziato l'efficacia antianginosa di diversi farmaci, questi devono essere valutati nel singolo paziente. Un trattamento antianginoso intensivo può causare complicazioni e, a tal riguardo, è stato dimostrato che l'associazione di tre farmaci antianginosi può tradursi in una minore prevenzione dei sintomi rispetto alla combinazione di due farmaci<sup>218,219</sup>. Pertanto, il dosaggio del farmaco deve essere ottimizzato prima di associarne un altro ed è consigliabile variare la terapia di combinazione prima di procedere ad instaurare un regime terapeutico con tre farmaci. In caso di inefficacia del trattamento, occorre prendere in considerazione la scarsa aderenza alla terapia.

L'algoritmo illustrato nella Figura 4 indica la strategia raccomandata per il trattamento farmacologico antianginoso in pazienti ritenuti idonei alla terapia medica sulla base della valutazione iniziale e della stratificazione del rischio. Per quanto riguarda le raccoman-



**Figura 4.** Algoritmo per la terapia medica dell'angina stabile. I pazienti ad alto rischio in base alla prognosi e candidati alla rivascolarizzazione devono essere identificati e appropriatamente indirizzati. I livelli di evidenza relativi ai sintomi si riferiscono alla riduzione degli interventi di rivascolarizzazione necessari e del numero di ospedalizzazioni per dolore toracico. IM = infarto miocardico; MCV = malattia cardiovascolare. \* Le controindicazioni relative ai betabloccanti comprendono l'asma, vasculopatia periferica sintomatica e blocco atrioventricolare di primo grado; \*\* evitare calcioantagonisti diidropiridinici a breve durata d'azione quando non associati a betabloccanti. I livelli di evidenza relativi alla prognosi si riferiscono al rischio di riduzione del rischio cardiovascolare o di morte cardiovascolare/IM.

dazioni qui sotto riportate, i livelli di evidenza indicati si riferiscono all'efficacia antianginosa o antischemica, salvo quando diversamente specificato.

**Raccomandazioni per la terapia farmacologica volta al miglioramento della sintomatologia e/o alla riduzione dell'ischemia in pazienti con angina stabile**  
Classe I

- 1) Prescrivere nitroglicerina a breve durata d'azione per ottenere la remissione dei sintomi acuti e come profilassi contingente, istruendo adeguatamente il paziente sulle modalità di impiego del trattamento (livello di evidenza B).
- 2) Verificare l'efficacia di un betabloccante che agisce sui recettori beta-1 ed aggiustare al dosaggio pieno; prendere in considerazione l'opportunità di garantirne l'efficacia per 24 h per un effetto preventivo sull'ischemia (livello di evidenza A).
- 3) In caso di intolleranza ai betabloccanti o di scarsa efficacia della terapia betabloccante, provare una monoterapia con calcioantagonista (livello di evidenza A), nitrati a lunga durata d'azione (livello di evidenza C) o nicorandil (livello di evidenza C).

- 4) Se la monoterapia con betabloccante non è sufficientemente efficace, aggiungere un calcioantagonista diidropiridinico (livello di evidenza B).

**Classe IIa**

- 1) In caso di intolleranza ai betabloccanti, provare un modulatore del nodo del seno (livello di evidenza B).
- 2) Se la monoterapia o la terapia di associazione (calcioantagonista più betabloccante) non produce risultati, sostituire il calcioantagonista con un nitrato a lunga durata d'azione o con il nicorandil, facendo attenzione ad evitare che si sviluppi tolleranza al nitrato (livello di evidenza C).

**Classe IIb**

- 1) Se disponibili, possono essere usati i modulatori metabolici in aggiunta alla terapia standard o in sostituzione della terapia in presenza di intolleranza ai farmaci tradizionali (livello di evidenza B).

Considerare l'associazione di tre farmaci esclusivamente nel caso in cui il regime di combinazione sia insufficiente, dopo attenta disamina degli effetti del far-

maco aggiuntivo. I pazienti con sintomi scarsamente controllati dalla terapia combinata devono essere valutati per un possibile intervento di rivascularizzazione, specialmente quelli che dimostrano di prediligere nettamente la rivascularizzazione alla terapia farmacologica. Occorre altresì circostanziare su base individuale l'opportunità della terapia medica in corso mirata ad un miglioramento della prognosi, indipendentemente dall'idoneità alla rivascularizzazione e a fronte della valutazione dei rischi e dei benefici. Malgrado la varietà delle opzioni terapeutiche riportate, il trattamento dell'angina refrattaria rappresenta ancora un ostacolo e le relative strategie da adottare sono riportate in una sezione separata.

### **Considerazioni terapeutiche particolari: sindrome X e angina vasospastica**

#### **Trattamento della sindrome X**

Il trattamento deve mirare alla remissione dei sintomi<sup>220</sup> e, poiché i nitrati si dimostrano efficaci nella metà dei pazienti, è ragionevole iniziare il trattamento con i nitrati a lunga durata d'azione. Qualora i sintomi persistano, possono essere aggiunti calcioantagonisti o beta-bloccanti. I bloccanti alfa-adrenergici sono inefficaci dal punto di vista clinico, anche se in pazienti con sindrome X aumentano la riserva vasodilatatrice<sup>221,222</sup>. Vi sono segnalazioni che altri farmaci, come il nicorandil e la trimetazidina, possano essere utili in alcuni pazienti.

Gli ACE-inibitori e le statine possono rivelarsi utili nel far regredire la disfunzione endoteliale sottostante e devono essere assolutamente presi in esame nei pazienti con sindrome X per il trattamento dei loro fattori di rischio. Alcuni dati suggeriscono che gli ACE-inibitori e le statine sono anche efficaci nel ridurre l'ischemia da sforzo.

La difficoltà di ottenere benefici terapeutici duraturi in pazienti con sindrome X richiede un approccio multidisciplinare<sup>223</sup>, che può prevedere l'impiego di analgesici come l'imipramina o l'aminofillina, interventi psicologici, tecniche di elettrostimolazione e allenamento fisico. Alcuni studi sull'uso della terapia ormonale sostitutiva in pazienti nel periodo postmenopausale hanno dimostrato un miglioramento della funzione endoteliale e della sintomatologia, ma tale terapia deve essere prescritta con precauzione alla luce dei recenti trial che ne hanno evidenziato outcome cardiovascolari avversi.

### **Raccomandazioni per la terapia farmacologica volta al miglioramento della sintomatologia in pazienti con sindrome X**

#### **Classe I**

- 1) Terapia con nitrati, betabloccanti e calcioantagonisti da soli o in associazione (livello di evidenza B).
- 2) Terapia con statine in pazienti con iperlipidemia (livello di evidenza B).
- 3) ACE-inibitori in pazienti ipertesi (livello di evidenza C).

#### **Classe IIa**

- 1) Tentativo con altri farmaci antianginosi come il nicorandil ed i modulatori metabolici (livello di evidenza C).

#### **Classe IIb**

- 1) Aminofillina in caso di persistenza del dolore malgrado i provvedimenti di classe I (livello di evidenza C).
- 2) Imipramina in caso di persistenza del dolore malgrado i provvedimenti di classe I (livello di evidenza C).

### **Trattamento dell'angina vasospastica**

La rimozione dei fattori precipitanti, come la cessazione del fumo, è essenziale<sup>226</sup> e i maggiori componenti della terapia medica sono costituiti da nitrati e calcioantagonisti. Se, da un lato, i nitrati sono estremamente efficaci nel contrastare il vasospasmo coronarico, dall'altro hanno una minore capacità di prevenzione degli attacchi anginosi a riposo<sup>129</sup>. I calcioantagonisti sono maggiormente efficaci nel far regredire i segni e sintomi dello spasmo coronarico e il trattamento deve quanto più possibile essere instaurato ad alte dosi (fino a 480 mg/die per il verapamil, fino a 260 mg/die per il diltiazem e fino a 120 mg/die per la nifedipina), anche se tali farmaci ottengono una completa remissione dei sintomi solo nel 38% dei pazienti<sup>129</sup>. Nella maggior parte dei casi, il miglioramento della sintomatologia può essere raggiunto mediante una terapia di combinazione con nitrati a lunga durata d'azione e calcioantagonisti ad alte dosi. Il ruolo degli alfabloccanti è controverso, anche se sporadicamente sono stati riportati dei benefici terapeutici<sup>227</sup>. Il nicorandil, un attivatore dei canali del potassio, può talvolta rivelarsi utile in pazienti con angina vasospastica refrattaria<sup>228</sup>.

Una remissione spontanea delle manifestazioni vasospastiche si verifica in circa la metà dei pazienti occidentali in terapia medica per almeno 1 anno<sup>229</sup> e, pertanto, è possibile procedere ad una progressiva riduzione fino all'interruzione del trattamento nei 6-12 mesi successivi alla scomparsa dell'angina. In presenza di vasospasmo associato a CAD significativa, bisogna attenersi alle raccomandazioni per il trattamento volto a migliorare la prognosi e di prevenzione secondaria.

### **Raccomandazioni per la terapia farmacologica in pazienti con angina vasospastica**

#### **Classe I**

- 1) Trattamento con calcioantagonisti e nitrati, se necessario, in pazienti con esame coronarografico normale o con lesioni non ostruttive alla coronarografia (livello di evidenza B).

### **Rivascularizzazione miocardica**

Esistono due approcci di provata efficacia alla rivascularizzazione coronarica per il trattamento dell'angina

stabile cronica secondaria ad aterosclerosi: la rivascularizzazione chirurgica (CABG) e quella mediante PCI. Entrambi i metodi stanno attualmente subendo rapidi cambiamenti a seguito dell'introduzione della chirurgia mini-invasiva e *off-pump* e degli stent medicati. Analogamente alla terapia farmacologica, l'intervento di rivascularizzazione deve assolvere un duplice obiettivo, quello di migliorare la sopravvivenza totale e la sopravvivenza libera da IM e quello di ridurre od ottenere la remissione dei sintomi. Inoltre, la valutazione del rischio individuale e delle condizioni sintomatologiche di ciascun paziente deve costituire parte integrante del processo decisionale.

### **Bypass aortocoronarico**

Le indicazioni all'intervento di CABG sono sia di tipo prognostico sia relative alla sintomatologia. I benefici prognostici consistono fondamentalmente nella riduzione della mortalità cardiaca, perché di fatto pochi sono i dati a dimostrazione di una diminuzione degli eventi di IM<sup>230,231</sup>. Rispetto alla terapia medica, non sono stati riscontrati effetti favorevoli in pazienti a basso rischio (mortalità ad 1 anno < 1%)<sup>231</sup>. Una metanalisi di trial chirurgici ha evidenziato che l'intervento di CABG ha prodotto un miglioramento della prognosi nei pazienti a medio-alto rischio, sebbene anche i pazienti a medio rischio in terapia medica abbiano mostrato una mortalità a 5 anni del 13.9% e una mortalità ad 1 anno del 2.8%, percentuali piuttosto elevate se paragonate agli standard contemporanei. Ulteriori dati osservazionali derivanti dal registro Duke hanno confermato che i benefici associati all'intervento chirurgico in termini di mortalità a lungo termine erano limitati ai pazienti ad alto rischio<sup>232</sup>. Le analisi condotte sui risultati dei trial randomizzati controllati hanno dimostrato che la presenza di una determinata anatomia coronarica si associa ad una prognosi migliore con l'intervento chirurgico rispetto al trattamento farmacologico<sup>104,231</sup>, specificatamente nel caso delle seguenti patologie:

- 1) stenosi significativa del tronco comune;
- 2) stenosi prossimale significativa delle tre arterie coronarie maggiori;
- 3) stenosi significativa di due arterie coronarie maggiori, compresa la stenosi critica della LAD prossimale.

Sulla base di questi studi, una stenosi era definitiva significativa se  $\geq 70\%$  per le arterie coronarie maggiori o  $\geq 50\%$  per il tronco comune. Alla luce di quanto emerso da due dei maggiori trial randomizzati, lo European Coronary Artery e il North American CASS<sup>103,233</sup>, la presenza di disfunzione ventricolare sinistra aumenta in termini assoluti il beneficio prognostico dell'intervento chirurgico rispetto alla terapia medica in tutte le categorie di pazienti.

È stato inequivocabilmente dimostrato che l'intervento chirurgico in pazienti con angina cronica risulta in una riduzione dei sintomi e dell'ischemia oltre che in un miglioramento della qualità di vita e questi benefici si estendono ad un numero di gran lunga superiore di

pazienti rispetto a quelli nei quali è stato documentato un miglioramento della sopravvivenza<sup>230</sup>. Pertanto, i rischi e i benefici individuali devono essere accuratamente valutati tanto nei pazienti a basso rischio, nei quali l'intervento chirurgico viene programmato in base alla sola sintomatologia, quanto in quelli ad alto rischio.

La mortalità procedurale totale per CABG è dell'1-4% a seconda della popolazione esaminata ed esistono validi metodi di stratificazione del rischio che consentono di stimare il rischio individuale<sup>218</sup>. Negli ultimi 20 anni, la procedura standard viene eseguita mediante graft della LAD con arteria mammaria interna o con vena safena per altri tipi di bypass aortocoronarico. La recrudescenza dei sintomi dovuta a malattia del graft venoso continua a rappresentare un dilemma clinico. Ampi studi osservazionali hanno dimostrato che l'utilizzo del graft della LAD si traduce in un miglioramento della sopravvivenza e in una riduzione dell'incidenza di successivi IM, angina ricorrente e del ricorso a successive procedure cardiache<sup>239</sup>. Altri graft arteriosi utilizzano l'arteria gastroepiploica destra ma soprattutto l'arteria radiale, che è stata riportata avere percentuali di pervietà di oltre il 90% nei primi 3 anni post-intervento.

L'approccio più comunemente adottato per eseguire un intervento di CABG è mediante uso della circolazione extracorporea (bypass cardiopolmonare), anche se la tecnica cosiddetta "off-pump" si è dimostrata in grado di ridurre la mortalità e morbilità periprocedurale. Sono oggi disponibili i dati di trial randomizzati di confronto tra la tecnica *off-pump* e la procedura standard, che non riportano alcuna differenza di outcome fra i due approcci nei primi 1-3 anni post-intervento<sup>240,241</sup>. Più recentemente, in un altro trial randomizzato con follow-up angiografico a 6 mesi, Khan et al.<sup>242</sup> hanno dimostrato una significativa riduzione della pervietà del graft (90 vs 98%) nel gruppo *off-pump*. Questi studi suggeriscono che l'intervento *off-pump* non costituisce un rimedio universale, ma al contrario deve essere eseguito con estrema prudenza e selettivamente in pazienti con vasi target in ottime condizioni e comorbilità significative.

### **Intervento coronarico percutaneo**

Sebbene, nelle sue prime fasi, l'angioplastica transluminale percutanea sia stata unicamente impiegata per il trattamento della malattia monovasale, i progressi in termini di esperienza, armamentario, con particolare riferimento agli stent, e terapia adiuvante ne hanno esteso ampiamente il range di applicazione. In pazienti con angina stabile e adeguata anatomia coronarica, l'impiego di stent associato ad un'appropriata terapia adiuvante consente di eseguire, in mani esperte, PCI mono- o multivasale con un'elevata probabilità di successo procedurale iniziale e con un rischio accettabile<sup>243</sup>. Il rischio di morte correlato con una routinaria procedura di angioplastica è circa 0.3-1%, anche se sono possibili



variazioni consistenti. La procedura di PCI può essere presa in considerazione come alternativa al CABG praticamente in quasi tutti i pazienti allo scopo di alleviare i sintomi. Sulla base dell'evidenza disponibile, la rivascolarizzazione percutanea non sembra fornire, rispetto alla terapia medica, sostanziali benefici in termini di mortalità in pazienti con angina stabile<sup>244</sup>.

L'evidenza dei trial indica che l'angioplastica è più efficace della terapia medica nel ridurre gli eventi che pregiudicano la qualità di vita (angina pectoris, dispnea, riospedalizzazioni o limitazione della capacità di esercizio). Gli sperimentatori dello studio ACME<sup>245</sup> hanno riportato un maggiore controllo dei sintomi ed una migliore capacità di esercizio nei pazienti sottoposti a PCI che in quelli in terapia medica. L'incidenza di morte e IM era simile in entrambi i gruppi, ma i risultati a medio termine nei pazienti con malattia bivasale, a differenza di quelli con malattia monovasale, non dimostravano un migliore controllo dei sintomi rispetto al gruppo in terapia medica (simile miglioramento della durata di esercizio, libertà da angina, miglioramento della qualità di vita a 6 mesi di follow-up)<sup>246</sup>. Questo studio di piccole dimensioni (n = 328) suggerisce che, in pazienti con angina stabile e malattia bivasale, l'angioplastica può essere meno efficace nel controllare i sintomi rispetto a quanto si verifica in quelli con malattia monovasale.

Il trial RITA-2<sup>247</sup> ha dimostrato che l'angioplastica è più efficace della terapia medica nel controllare i sintomi di ischemia con un concomitante miglioramento della capacità di esercizio, ma si associa ad un più elevato endpoint composito di morte e IM periprocedurale. In questo studio, 1018 pazienti con angina stabile (dei quali il 62% con CAD multivasale e il 34% con patologia significativa della LAD prossimale) sono stati randomizzati a PCI o terapia medica con un follow-up medio di 2.7 anni. Ai pazienti con inadeguato controllo della sintomatologia malgrado terapia medica ottimale veniva concesso di passare al gruppo PCI. Lo studio AVERT<sup>248</sup> ha arruolato 341 pazienti con CAD stabile, normale funzione ventricolare sinistra e angina in classe I e/o II, sottoposti a PCI o terapia medica con atorvastatina (80 mg/die). A 18 mesi di follow-up, il 13% dei pazienti del gruppo terapia medica aveva manifestato eventi ischemici contro il 21% del gruppo PCI (p = 0.048), mentre il sollievo dall'angina era più evidente nel gruppo PCI. Questi dati suggeriscono che in pazienti a basso rischio con CAD stabile, il trattamento farmacologico inclusivo di terapia ipolipidemizzante aggressiva è efficace quanto l'angioplastica nel ridurre gli eventi ischemici. Nel gruppo PCI si era riscontrato un miglioramento più marcato dei sintomi anginosi.

#### *Impianto elettivo di stent e stent medicati*

Da una metanalisi di 29 trial che includeva 9918 pazienti non è emersa alcuna differenza tra lo *stenting* coronarico e l'angioplastica standard con palloncino per quanto concerne la mortalità, l'IM o il ricorso a CABG.

Ciononostante, lo *stenting* coronarico riduce l'incidenza di restenosi e la necessità di PCI ripetute, come confermato da una più recente metanalisi<sup>250</sup>. La restenosi intrastent è, tuttavia, un limite nell'efficacia della procedura di PCI in pazienti con CAD stabile, comportando la necessità di una rivascolarizzazione della lesione target nel 5-25% dei casi.

In seguito ai dati forniti dallo studio RAVEL<sup>251</sup>, gli stent medicati sono ora al centro dell'attenzione per quanto riguarda le procedure interventistiche coronariche. Attualmente sono tre i farmaci che hanno dimostrato effetti positivi in studi prospettici randomizzati, paclitaxel, sirolimus e il suo derivato, everolimus. Ad oggi, i trial randomizzati riguardano solo pazienti con malattia monovasale e con angina stabile o instabile. L'uso di stent medicati ha prodotto un maggiore beneficio terapeutico rispetto ai tradizionali stent metallici, riducendo il rischio di restenosi e gli eventi cardiaci maggiori avversi, inclusa la rivascolarizzazione della lesione target. È stata riportata un'incidenza di eventi cardiaci maggiori avversi a 9 mesi che variava dal 7.1 al 10.3% con l'utilizzo degli stent medicati contro il 13.3-18.9% nei gruppi di controllo. Linee guida più specifiche sull'uso degli stent medicati sono riportate nelle linee guida ESC sulle procedure di PCI<sup>252</sup>.

#### *Rivascolarizzazione versus terapia medica*

Al di là degli studi che hanno analizzato esclusivamente gli effetti della PCI vs terapia medica o del CABG vs terapia medica, numerosi studi ibridi hanno paragonato gli esiti della rivascolarizzazione mediante PCI o CABG con la terapia medica. È il caso dello studio Asymptomatic Cardiac Ischaemia Pilot<sup>253</sup>, condotto in pazienti con CAD nota e ischemia asintomatica, che ha fornito dati aggiuntivi avvalendosi del test da sforzo e del monitoraggio ECG ambulatoriale. Questo studio di piccole dimensioni ha randomizzato 558 pazienti, con sintomatologia non rilevante ed evidenza di ischemia al test da sforzo candidati a rivascolarizzazione tramite PCI o CABG, alle seguenti tre strategie di trattamento: terapia medica guidata dai sintomi, terapia medica guidata dall'ischemia e rivascolarizzazione. A 2 anni di follow-up, la mortalità o l'incidenza di IM è stata del 4.7% nei pazienti randomizzati alla rivascolarizzazione, 8.8% in quelli randomizzati alla terapia guidata dall'ischemia e 12.1% in quelli randomizzati alla terapia guidata dai sintomi (p < 0.01 per il gruppo sottoposto a rivascolarizzazione vs i gruppi sottoposti a terapia medica). Questi risultati indicano che i pazienti a più elevato rischio, asintomatici o paucisintomatici, con ischemia documentabile possono giovare maggiormente dell'intervento di rivascolarizzazione rispetto a quelli sottoposti a terapia medica.

Uno studio svizzero (TIME)<sup>254</sup> ha paragonato i risultati della terapia medica con quelli della rivascolarizzazione sia interventistica (52%) sia chirurgica (21%) in pazienti anziani (età media 80 anni) con angina severa. La terapia invasiva è risultata associata ad un

miglioramento significativo della sintomatologia a 6 mesi, ma non ad 1 anno, probabilmente in ragione del 48% dei pazienti inizialmente sottoposti a terapia medica che sono stati successivamente rivascolarizzati. La mortalità e l'incidenza di IM non presentavano differenze significative tra le due strategie terapeutiche. Gli investigatori del trial Medicine, Angioplasty or Surgery (MASS)<sup>255</sup> hanno randomizzato pazienti con angina stabile e malattia isolata della LAD a terapia medica o PCI (incluso lo *stenting*) o CABG con endpoint composito di morte cardiaca, IM, rivascolarizzazione chirurgica per angina refrattaria. A 3 anni di follow-up, questo endpoint composito si è verificato nel 24, 17 e 3% dei pazienti sottoposti, rispettivamente, a PCI, terapia medica e CABG, fondamentalmente senza nessuna differenza significativa della mortalità totale fra i tre gruppi. Eventi di morte o IM sono stati riscontrati nell'1% del gruppo CABG, nel 2% del gruppo PCI e nell'1.4% del gruppo in terapia medica.

#### **Intervento coronarico percutaneo versus intervento chirurgico**

Numerosi trial clinici, condotti sia prima sia dopo la diffusione dello *stenting* coronarico<sup>236,256,257</sup> e in pazienti con malattia sia multivasale sia monovasale, hanno confrontato la procedura di PCI con quella chirurgica al fine di definire la tecnica di rivascolarizzazione migliore. Le metanalisi dei trial antecedenti al 1995<sup>258</sup>, appartenenti quindi all'era pre-stent, non hanno documentato alcuna differenza significativa fra le due strategie terapeutiche relativamente alla mortalità o all'endpoint composito di morte o IM. La mortalità totale durante la prima ospedalizzazione per l'intervento è risultata dell'1.3% nei pazienti sottoposti a CABG e dell'1% in quelli sottoposti a PCI. Il ricorso a successive procedure di rivascolarizzazione si è dimostrato significativamente più elevato nel gruppo PCI e, per quanto i pazienti sottoposti a bypass chirurgico rispetto a quelli candidati a PCI fossero a rischio significativamente inferiore di sviluppare angina ad 1 anno post-intervento, tale differenza non era più significativa a 3 anni. I dati dello studio BARI, il più ampio trial randomizzato di confronto tra la procedura di PCI e quella chirurgica e non incluso nella metanalisi, hanno sostanzialmente confermato questi risultati, documentando tuttavia un miglioramento della mortalità nei pazienti diabetici sottoposti a CABG<sup>259</sup>.

I trial più recenti, come l'ARTS<sup>260</sup> e il SOS<sup>256</sup>, hanno introdotto l'uso degli stent come parte integrante della PCI. In particolare, l'ARTS-1<sup>260</sup> ha paragonato l'intervento di CABG con l'impianto di stent per il trattamento di pazienti con malattia multivasale. Nell'ambito dei gruppi randomizzati rispettivamente ad impianto di stent e ad intervento chirurgico, il 37 e 35% erano affetti da angina instabile, il 57 e 60% da angina stabile e il 6 e 5% da ischemia silente. Nei 12 mesi successivi alla procedura, non sono state riscontrate differenze in termini di mortalità, incidenza di ictus e IM, anche se nel

gruppo stent è stato evidenziato un maggior ricorso a successive procedure di rivascolarizzazione.

Sulla base di una metanalisi di trial condotti con l'utilizzo di stent<sup>234</sup>, la procedura di CABG rispetto a quella di PCI si traduce in un miglioramento della mortalità a 5 anni che persiste a 8 anni nei pazienti con malattia multivasale, così come in una riduzione degli episodi anginosi e del ricorso a successivi interventi di rivascolarizzazione. Un'analisi per sottogruppi dei trial condotti in era pre- e post-stent ha dimostrato una significativa eterogeneità, evidenziando una tendenza verso una riduzione della mortalità con la procedura di CABG nei trial pre-stent che non era, viceversa, documentabile, in quelli appartenenti all'era post-stent. Una metanalisi più recente inerente a quattro trial randomizzati controllati di confronto fra PCI associato ad impiego di stent e CABG (n = 3051) non ha riportato alcuna differenza tra i due trattamenti per quanto concerne l'endpoint primario di morte, IM o ictus ad 1 anno. Ciononostante, dati osservazionali di follow-up a 3 anni, relativi ad oltre 60 000 pazienti arruolati nel New York Cardiac Registry, hanno evidenziato che l'intervento di CABG in pazienti con malattia bivasale o multivasale era associato a tassi di sopravvivenza aggiustati a lungo termine più elevati rispetto a quelli ottenuti con impianto di stent.

In conclusione, dai risultati dei trial emerge che, ad eccezione dei pazienti ad alto rischio per i quali è stato riportato un innegabile miglioramento della prognosi mediante intervento chirurgico, sia la PCI che il CABG vanno considerate opzioni terapeutiche efficaci nel trattamento dei sintomi. Dopo aver istituito una terapia farmacologica iniziale, l'intervento di rivascolarizzazione può essere raccomandato in pazienti con idonea anatomia coronarica che non rispondono in maniera adeguata alla terapia o in quei particolari pazienti che, indipendentemente dall'età, aspirano a rimanere fisicamente attivi (in grado di svolgere attività fisica regolare).

In pazienti non diabetici con malattia mono- o bivasale e senza stenosi critica della LAD prossimale, nei quali l'angioplastica dimostra un'elevata percentuale di successo nel trattamento di una o più lesioni, la procedura d'elezione è in prima istanza la PCI in virtù della minore invasività, del minore rischio e della mancanza di benefici del CABG in termini di sopravvivenza nei pazienti a più basso rischio. Nella fase di pianificazione del tipo di strategia terapeutica da adottare, è necessario valutare attentamente le condizioni cliniche e le preferenze di ciascun paziente.

In pazienti asintomatici, l'intervento di rivascolarizzazione non produce alcun miglioramento della sintomatologia mentre l'unica indicazione appropriata per una rivascolarizzazione mediante PCI sarebbe al fine di ridurre la probabilità di complicanze ischemiche future. I dati a supporto di tale strategia sono limitati ai pazienti con evidenza obiettiva di estesa ischemia nei quali l'intervento di rivascolarizzazione (sia mediante PCI che CABG) può condurre ad una riduzione della mor-

talità in confronto a terapia medica guidata dai sintomi<sup>253</sup>. La procedura di PCI può essere presa in considerazione in pazienti con sintomatologia lieve, ma ad elevato rischio di ischemia e CAD severa esclusivamente a fronte di un'elevata probabilità di successo e un basso rischio di mortalità e morbilità.

#### **Particolari sottogruppi di pazienti e lesioni**

Nel valutare le possibili opzioni di rivascularizzazione, particolare attenzione deve essere rivolta ai pazienti con severa disfunzione ventricolare sinistra e/o ad elevato rischio chirurgico, ai pazienti con malattia del tronco comune, diabetici o affetti da malattia multivasale e ai pazienti con pregresso CABG.

I pazienti a rischio chirurgico eccessivamente elevato possono trarre vantaggio dalla PCI, soprattutto in presenza di vitalità miocardica residua nel territorio rifornito dal vaso sede della lesione, come dimostrato da due ampi trial randomizzati, lo STICH<sup>261</sup> e l'HEART UK<sup>262</sup>.

Anche se le procedure di PCI si sono dimostrate fattibili in pazienti con malattia del tronco comune e sono stati riportati esiti favorevoli in registri che hanno confrontato gli stent medicati con quelli metallici, fino a quando non saranno disponibili i risultati di nuovi trial l'intervento chirurgico rimane l'approccio da prediligere.

In pazienti diabetici con malattia multivasale, le analisi per sottogruppi di trial randomizzati hanno evidenziato una maggiore riduzione della mortalità con il CABG rispetto alla PCI<sup>264,265</sup>. Il trial BARI è il più ampio di questi studi e l'unico ad aver rilevato una differenza statisticamente significativa di mortalità tra due trattamenti nei pazienti diabetici. Un limite di questi studi risiede nel fatto di essere stati condotti tutti prima della diffusione degli stent medicati e della terapia antiplastrinica adiuvante periprocedurale. Due grandi studi sono attualmente in corso per valutare questa problematica, il BARI 2 Diabetes (BARI 2D) e il FREEDOM (Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus). Allo stato attuale, occorre comunque tenere in debito conto le evidenze disponibili e la PCI deve essere eseguita con riserva nei pazienti diabetici affetti da malattia multivasale per lo meno fino a che non vengano resi noti i risultati di ulteriori studi.

Non sono disponibili trial controllati randomizzati di confronto tra le varie opzioni terapeutiche in pazienti con pregresso CABG. Successivi interventi chirurgici possono essere eseguiti su base sintomatologica in presenza di idonea anatomia coronarica, malgrado il rischio perioperatorio risulti 3 volte superiore a quello del primo intervento ed esista un rischio aggiuntivo di danneggiamento del graft in pazienti con pervietà del graft in arteria mammaria interna. D'altro canto, ai fini di una riduzione della sintomatologia, i pazienti con pregresso CABG possono anche essere sottoposti a PCI sia sui graft venosi sia arteriosi o dei vasi nativi, quale valida alternativa al reintervento chirurgico.

Infine, il caso di un'occlusione cronica totale che non può essere superata: in pazienti con malattia multi-

vasale, il mancato trattamento dell'occlusione totale risulterebbe in una rivascularizzazione incompleta che può essere evitata se il paziente viene inviato a CABG.

#### **Indicazioni alla rivascularizzazione**

Generalmente i pazienti con indicazione alla coronarografia e con evidenza di stenosi severa durante cateterismo sono potenziali candidati alla rivascularizzazione miocardica. Un paziente è inoltre potenzialmente eleggibile a rivascularizzazione se:

- 1) la terapia medica non è efficace nel controllare la sintomatologia in maniera soddisfacente per il paziente;
- 2) i test non invasivi documentano un'area estesa di miocardio a rischio;
- 3) la probabilità di successo è elevata e il rischio di mortalità e morbilità è accettabile;
- 4) il paziente esprime di prediligere l'approccio interventistico piuttosto che medico, a patto che sia adeguatamente informato dei rischi di tale scelta in rapporto alle relative condizioni cliniche.

Se la risposta alla terapia sia adeguata deve essere stabilito dopo aver consultato il paziente. Per alcuni di essi, i sintomi di classe I (angina causata esclusivamente da sforzo strenuo, ma che non insorge durante le consuete attività) sono definiti accettabili, altri ne auspicano la totale regressione. Le raccomandazioni per la rivascularizzazione in pazienti sintomatici, riportate nella Tabella 6 ed elencate qui sotto, prendono in considerazione l'intero spettro sintomatologico che emerge dall'insieme delle evidenze disponibili e come tali non devono essere interpretate come indicazioni ad eseguire sistematicamente tale procedura in presenza di ciascuna delle evenienze descritte. Se il rischio di morbilità e mortalità sia accettabile deve essere valutato in ciascun paziente su base individuale. In linea di massima, un paziente non deve essere sottoposto a rivascularizzazione qualora la mortalità periprocedurale sia superiore a quella stimata ad 1 anno, a meno che non esista un reale beneficio prognostico a più lungo termine o la gravità dei sintomi sia tale da influenzare negativamente la qualità di vita malgrado appropriata terapia medica.

La scelta della modalità di rivascularizzazione miocardica deve basarsi sui seguenti parametri:

- 1) il rischio di morbilità e mortalità periprocedurale;
- 2) la possibilità di successo, inclusa la valutazione dell'idoneità delle lesioni all'angioplastica o all'intervento di bypass;
- 3) il rischio di restenosi o di occlusione del graft;
- 4) la completezza della rivascularizzazione. Nel caso di PCI per malattia multivasale, esiste un'elevata probabilità che tale procedura possa conseguire una completa rivascularizzazione o quanto meno una rivascularizzazione pari a quella ottenibile con CABG?
- 5) la presenza di diabete;
- 6) l'esperienza delle strutture ospedaliere locali in ambito cardiocirurgico e di cardiologia interventistica;
- 7) le preferenze del paziente.

Le controindicazioni alla rivascolarizzazione miocardica comprendono:

- 1) pazienti asintomatici o paucisintomatici con CAD mono- o bivasale senza significativa stenosi della LAD prossimale che non abbiano ricevuto un'appropriata terapia medica o senza evidenza di ischemia o con limitata area ischemica/vitale ai test non invasivi;
- 2) stenosi coronarica borderline (50-70%), ad eccezione di quelle localizzate nel tronco comune, senza evidenza di ischemia ai test non invasivi;
- 3) stenosi coronarica non significativa (< 50%);
- 4) elevato rischio di morbilità o mortalità procedurale (rischio di mortalità > 10-15%), a meno che il rischio procedurale non sia controbilanciato da un significativo miglioramento della sopravvivenza a lungo termine o la qualità di vita sia estremamente scadente.

I continui e rapidi progressi nelle procedure di CABG e PCI, così come nel trattamento medico e nella prevenzione secondaria dell'angina stabile, hanno condotto all'esigenza di ampi trial di confronto fra le differenti strategie terapeutiche in diverse categorie di pazienti. Molti interrogativi inerenti al trattamento dell'angina stabile rimangono tuttora irrisolti e molti altri derivano dallo sviluppo di nuove modalità terapeutiche, comportando una continua revisione ed aggiornamento di queste linee guida e la necessità da parte del medico di tenersi al passo con l'attuale letteratura disponibile in questa fase di transizione.

**Raccomandazioni per la rivascolarizzazione miocardica ai fini di un miglioramento della prognosi in pazienti con angina stabile**

**Classe I**

- 1) CABG in pazienti affetti da CAD significativa del tronco comune o equivalente (stenosi severa del tratto ostiale/prossimale della LAD e dell'arteria circonflessa (livello di evidenza A).
- 2) CABG in pazienti affetti da malattia dei tre vasi e stenosi significativa della LAD prossimale, in particolare con ridotta funzione ventricolare sinistra o precoce o estesa ischemia reversibile ai test funzionali (livello di evidenza A).
- 3) CABG in pazienti affetti da malattia mono- o bivasale e stenosi severa della LAD con ischemia reversibile ai test non invasivi (livello di evidenza A).
- 4) CABG in pazienti affetti da CAD significativa con ridotta funzione ventricolare sinistra ed evidenza di miocardio vitale ai test non invasivi (livello di evidenza B).

**Classe IIa**

- 1) CABG per CAD mono- o bivasale senza stenosi significativa della LAD prossimale in pazienti rianimati dopo un episodio di morte cardiaca improvvisa o sopravvissuti ad una tachicardia ventricolare sostenuta (livello di evidenza B).
- 2) CABG per malattia trivasale significativa in pazienti diabetici con ischemia reversibile ai test funzionali

(livello di evidenza C).

- 3) PCI o CABG in pazienti con ischemia reversibile ai test funzionali ed evidenza di frequenti episodi ischemici durante le attività quotidiane (livello di evidenza C).

**Raccomandazioni per la rivascolarizzazione miocardica ai fini di un miglioramento della sintomatologia in pazienti con angina stabile**

**Classe I**

- 1) CABG per malattia multivasale in presenza di anatomia coronarica idonea alla rivascolarizzazione chirurgica in pazienti con sintomatologia moderata-severa non controllata dalla terapia, nei quali il rischio chirurgico non sia superiore ai potenziali benefici (livello di evidenza A).
- 2) PCI per malattia monovasale in presenza di anatomia coronarica idonea alla rivascolarizzazione percutanea in pazienti con sintomatologia moderata-severa non controllata dalla terapia, nei quali il rischio procedurale non sia superiore ai potenziali benefici (livello di evidenza A).
- 3) PCI per malattia monovasale in presenza di anatomia coronarica non ad alto rischio e idonea alla rivascolarizzazione percutanea in pazienti con sintomatologia moderata-severa non controllata dalla terapia, nei quali il rischio procedurale non sia superiore ai potenziali benefici (livello di evidenza A).

**Classe IIa**

- 1) PCI per malattia monovasale in presenza di anatomia coronarica idonea alla rivascolarizzazione percutanea in pazienti con sintomatologia lieve-moderata non tollerata, nei quali il rischio procedurale non sia superiore ai potenziali benefici (livello di evidenza A).
- 2) CABG per malattia monovasale in presenza di anatomia coronarica idonea alla rivascolarizzazione chirurgica in pazienti con sintomatologia moderata-severa non controllata dalla terapia, nei quali il rischio chirurgico non sia superiore ai potenziali benefici (livello di evidenza A).
- 3) CABG per malattia multivasale in presenza di anatomia coronarica idonea alla rivascolarizzazione chirurgica in pazienti con sintomatologia lieve-moderata non tollerata, nei quali il rischio chirurgico non sia superiore ai potenziali benefici (livello di evidenza A).
- 4) PCI per malattia multivasale in presenza di anatomia coronarica idonea alla rivascolarizzazione percutanea in pazienti con sintomatologia lieve-moderata non tollerata, nei quali il rischio procedurale non sia superiore ai potenziali benefici (livello di evidenza A).

**Classe IIb**

- 1) CABG per malattia monovasale in presenza di anatomia coronarica idonea alla rivascolarizzazione chirurgica in pazienti con sintomatologia lieve-moderata non tollerata, nei quali il rischio chirurgico non sia superiore alla mortalità stimata ad 1 anno (livello di evidenza B).

## Particolari categorie di pazienti

### Donne

Sotto molteplici punti di vista, la valutazione del dolore toracico nelle donne è meno immediata rispetto agli uomini a causa delle diversità di presentazione e manifestazione della patologia<sup>267</sup> e per la preponderanza dei dati disponibili in letteratura relativi al genere maschile.

Esistono numerose differenze tra gli uomini e le donne in merito all'epidemiologia e alle manifestazioni primarie della CAD. La manifestazione iniziale di CAD più frequente nelle donne è costituita dall'angina stabile, laddove negli uomini è rappresentata dall'IM o dalla morte improvvisa<sup>3,268,269</sup>. Inoltre, per quanto l'incidenza di morte cardiaca sia superiore negli uomini a tutte le età, l'incidenza di angina nelle donne nel periodo postmenopausale è più elevata di quella degli uomini mentre è più bassa nelle decadi di età inferiori. Non è, pertanto, sorprendente il fatto che studi di popolazione abbiano riportato una prevalenza ancor più elevata di angina valutata con il questionario di Rose in donne di mezza età o anziane rispetto a uomini di pari età<sup>270-274</sup>. Tuttavia, in questi studi l'incidenza di CAD fatale risulta superiore negli uomini affetti da angina piuttosto che nelle donne con la stessa patologia, in parte in ragione di un'errata classificazione dell'angina come CAD in buona parte delle donne.

La diagnosi di angina nel sesso femminile è più difficile rispetto al sesso maschile per svariati motivi. I sintomi atipici sono di più frequente riscontro nelle donne, ma questo è "atipico" in rapporto ai sintomi tipici riferiti dagli uomini, in quanto la percezione del dolore e il linguaggio impiegato per descrivere la sintomatologia differiscono tra i sessi<sup>275</sup>.

Per focalizzare il problema, la correlazione tra i sintomi e un'ostruzione luminale "significativa" alla coronarografia risulta meno evidente nelle donne rispetto agli uomini. Nel Coronary Artery Surgery Study<sup>276</sup> il 62% delle donne con angina tipica presentava stenosi coronarica significativa contro il 40% di quelle con angina atipica e il 4% di quelle senza dolore di origine ischemica a dimostrazione di una minore prevalenza di CAD documentata all'angiografia rispetto agli uomini per tutte le forme di dolore toracico, inclusi l'angina tipica e atipica e il dolore di origine non cardiaco.

Nelle donne, l'ECG da sforzo eseguito allo scopo di identificare la presenza di CAD significativa ha una maggiore incidenza di falsi positivi (38-67%) rispetto agli uomini (7-44%)<sup>277</sup> – principalmente a causa della più bassa probabilità pre-test di CAD<sup>31</sup> – ma una minore incidenza di falsi negativi<sup>278</sup>, implicando un maggiore valore predittivo negativo a fronte del quale un test non invasivo negativo esclude verosimilmente la presenza di CAD. Le difficoltà nell'eseguire un ECG da sforzo per diagnosticare la presenza di CAD ostruttiva nelle donne ha portato a ritenere che i test provocativi associati a metodiche di imaging potessero essere di

più facile impiego rispetto ai test da sforzo convenzionali, come nel caso dell'aggiunta della scintigrafia perfusionale o dell'ecocardiografia al test su treadmill. Tuttavia, la sensibilità della scintigrafia con tallio può rivelarsi inferiore nelle donne rispetto agli uomini<sup>279</sup> a causa di artefatti come l'attenuazione dovuta alla mammella che si verifica solitamente nella parete anteriore e che condiziona in modo considerevole l'interpretazione delle immagini scintigrafiche. Analogamente, l'ecocardiografia da sforzo o con stress farmacologico può parimenti rivelarsi utile nell'evitare gli artefatti, specialmente quelli secondari ad attenuazione dovuta alla mammella. Numerosi studi hanno evidenziato il valore dell'ecocardiografia da stress quale fattore predittivo indipendente di eventi cardiaci nelle donne con CAD nota o sospetta<sup>45,280,281</sup>.

L'ECG da sforzo di routine, per quanto non scevro di limitazioni nelle donne, si è dimostrato in grado di ridurre il numero di procedure diagnostiche necessarie, senza per questo perdere di accuratezza. Infatti, solamente il 30% delle donne nelle quali non era stato possibile diagnosticare o escludere con ragionevole attendibilità la presenza di CAD si è dovuto sottoporre ad ulteriori indagini<sup>282</sup>. Per quanto debba essere ancora definita la strategia ottimale per diagnosticare la presenza di CAD ostruttiva nelle donne, la Task Force ritiene che non esistano allo stato attuale dati sufficienti per raccomandare di sostituire la prova da sforzo convenzionale con quella associata a metodiche di imaging per valutare la presenza di CAD nelle donne. In molte di loro con bassa probabilità pre-test di CAD, un test negativo è sufficiente e non comporta il ricorso a procedure di imaging<sup>282</sup>.

È importante sottolineare che le donne con evidenza obiettiva di ischemia moderata-severa ai test non invasivi devono essere sottoposte a coronarografia alla stregua degli uomini. Inoltre, la scarsa rappresentatività del sesso femminile nei trial clinici di prevenzione secondaria non deve spingere ad applicare differentemente le linee guida ai due sessi allorché è stata diagnosticata una CAD.

È stato dimostrato che, in seguito ad IM, le donne presentano una maggiore morbilità e mortalità degli uomini ed è stato ipotizzato che un trattamento meno intensivo nelle donne risulti in una minore sopravvivenza postinfarto<sup>283</sup>. Secondo le conclusioni di una rassegna di 27 studi, l'elevata mortalità precoce nelle donne deriverebbe dall'età avanzata e dalla presenza di altre sfavorevoli caratteristiche cliniche di base<sup>284</sup>. Successive indagini hanno evidenziato una correlazione tra sesso ed età a dimostrazione di un aumento della mortalità nelle pazienti più giovani (< 50 anni) che tende a diminuire con l'avanzare dell'età<sup>285</sup>.

Altrettanto contrastanti sono gli studi che hanno analizzato l'impatto del sesso sull'utilizzo delle indagini diagnostiche e sui relativi outcome clinici in condizioni stabili. Un recente studio tedesco ha valutato

1894 pazienti (1526 maschi, 368 femmine) con CAD documentata all'angiografia per un periodo di 16 anni (1981-1997), evidenziando nel corso del tempo un aumento delle procedure di angioplastica da 11.6 a 23.2% negli uomini e da 17.6 a 28.0% nelle donne a fronte di una riduzione degli interventi di CABG da 34.9 a 29.5% negli uomini e da 42.6 a 30.6% nelle donne<sup>286</sup>. Ciononostante, l'interpretazione di questo come di altri registri sull'utilizzo della coronarografia, è inficiata da un *bias* di selezione intrinseco. I dati dell'Euro Heart Survey of Stable Angina del 2003 suggeriscono l'esistenza di un *bias* significativo nelle donne a sfavore dell'utilizzo non solo della coronarografia, ma anche della prova da sforzo, persino dopo aggiustamento per età, comorbidità, severità della sintomatologia e, nel caso della coronarografia, per i risultati del test non invasivo<sup>287</sup>. Sempre nel medesimo studio, le donne erano tendenzialmente meno spesso sottoposte a rivascolarizzazione e ad efficace terapia medica di prevenzione secondaria. Queste osservazioni suggeriscono che le difficoltà diagnostiche e la scarsa letteratura disponibile sul trattamento dell'angina nelle donne, unitamente forse a questioni sociali più complesse, hanno contribuito a far sì che le donne affette da angina stabile continuino il più delle volte a non ricevere un'adeguata valutazione e un appropriato trattamento.

### **Pazienti diabetici**

Sia il diabete mellito insulino-dipendente (tipo 1) sia quello non insulino-dipendente (tipo 2) è associato ad un aumentato rischio di malattia cardiovascolare e la percentuale di mortalità per CAD risulta 3 volte maggiore nei pazienti diabetici di sesso maschile e 2-5 volte maggiore in quelli di sesso femminile rispetto ai pazienti non diabetici di pari età e sesso<sup>288</sup>. Inoltre, alcuni studi epidemiologici hanno dimostrato che l'incidenza di malattia cardiovascolare è tanto più elevata quanto maggiore è la glicemia<sup>289,290</sup>.

Le manifestazioni cliniche di CAD nei pazienti diabetici, essenzialmente costituite da angina, IM e scompenso cardiaco, sono simili a quelle dei non diabetici ad eccezione del fatto che la sintomatologia tende a svilupparsi in età più precoce. Generalmente la prevalenza di ischemia asintomatica è maggiore nei pazienti affetti da diabete ma, a causa dell'estrema variabilità dei criteri di inclusione ed esclusione e dei test di screening adottati negli studi, risulta piuttosto difficile stabilire con esattezza l'aumentata prevalenza di ischemia silente<sup>291</sup>.

La scintigrafia perfusionale così come altre metodiche sono oggetto di crescente interesse per l'identificazione dell'ischemia in pazienti diabetici asintomatici<sup>292</sup>. In alcuni casi è stato riportato che il diabete può accompagnarsi a disfunzione ventricolare subclinica, ripercuotendosi negativamente sulla capacità di esercizio, un importante endpoint della prova da sforzo, anche se resta da chiarire il reale impatto di tale evidenza sulle informazioni prognostiche e diagnostiche deri-

vanti dal test da sforzo convenzionale in popolazioni sintomatiche. Pertanto, la valutazione dell'ischemia sintomatica nei pazienti diabetici dovrebbe in linea di massima essere affine a quella dei non diabetici con indicazione simile al test ergometrico, alla scintigrafia perfusionale e alla coronarografia. La malattia cardiovascolare è responsabile dell'80% di tutti i decessi nei pazienti diabetici<sup>294</sup> e, conseguentemente, in questa categoria di soggetti è necessario prestare una maggiore attenzione ad una diagnosi precoce e ad un trattamento aggressivo.

Le attuali strategie per la cura ottimale del diabete mellito prevedono uno sforzo vigoroso e continuo teso al controllo della glicemia e degli altri fattori di rischio come dislipidemia, ipertensione, insufficienza renale, obesità e fumo. Dai dati disponibili risulta ormai evidente che il mantenimento a lungo termine della glicemia a livelli prossimi ai valori di normalità previene in maniera considerevole l'occorrenza di complicanze e la mortalità in pazienti affetti da diabete sia di tipo 1 sia di tipo 2<sup>295</sup>.

Le comuni terapie per il trattamento della CAD, che prevedono l'impiego di nitrati, betabloccanti, calcioantagonisti, statine, antiaggreganti e procedure di rivascolarizzazione miocardica, trovano pari indicazioni tanto nei diabetici quanto nei non diabetici. Gli ACE-inibitori sono inoltre consigliati nei pazienti diabetici con malattia vascolare accertata<sup>75</sup>. Le relative indicazioni a PCI o CABG in questa categoria di pazienti sono riportate nella sezione dedicata alla rivascolarizzazione miocardica. Purtroppo, a causa dei disturbi metabolici cronici associati alla presenza di diabete mellito, in questi pazienti si verifica spesso una progressiva evoluzione della patologia aterosclerotica che conduce a CAD estesa con elevati tassi di malattia multivasale e di restenosi. Dopo un intervento invasivo con esito procedurale positivo, è pertanto essenziale instaurare un adeguato trattamento dei fattori di rischio cardiovascolare e un serrato controllo della glicemia per ottenere un outcome favorevole a lungo termine<sup>296</sup>.

### **Pazienti anziani**

Dopo i 75 anni di età, la prevalenza di CAD è uguale negli uomini e nelle donne<sup>297</sup>. La malattia ha maggiore probabilità di essere estesa e severa, con una maggiore prevalenza di stenosi del tronco comune, di malattia tri-vasale e di ridotta funzione ventricolare sinistra. La valutazione del dolore toracico negli anziani è resa difficoltosa dal fatto che disturbi riferiti in sede toracica, debolezza e dispnea, così come patologie concomitanti che simulano l'angina pectoris sono più frequenti in questi pazienti. Con l'avanzare dell'età, si assiste ad una riduzione dei livelli di attività fisica e ad un'attenuazione della capacità di valutazione dei sintomi ischemici<sup>298</sup>. Ampi studi di comunità in pazienti di entrambi i sessi con età > 65 anni hanno riportato simili percentuali di mortalità cardiaca a 3 anni tanto in pazienti con sintomatologia atipica quanto in quelli affet-

ti da angina tipica<sup>299</sup>. Per i soggetti anziani può altresì risultare problematica l'esecuzione di un test da sforzo in ragione della limitata capacità funzionale per debolezza muscolare e decondizionamento. Deve essere pertanto posta particolare attenzione ai rischi connessi all'esecuzione dell'esercizio, adottando protocolli che prevedano carichi di lavoro meno impegnativi. Anche le aritmie sono di più facile riscontro con il progredire dell'età. La maggiore prevalenza di malattia cardiovascolare si traduce in un numero superiore di falsi negativi<sup>300</sup>, a cui contribuisce la maggiore prevalenza di fattori confondenti come un pregresso IM, ipertrofia ventricolare sinistra, ipertensione e disturbi della conduzione. Ad eccezione di queste differenze, la prova da sforzo riveste un ruolo importante anche nei soggetti anziani e questa Task Force ritiene che l'ECG da sforzo debba costituire il test iniziale per la valutazione di sospetta CAD nei pazienti anziani, a meno che non siano inabili all'esercizio, nel qual caso può essere sostituito da test provocativo farmacologico associato a metodica di imaging.

Occorre sottolineare che per i pazienti anziani con evidenza obiettiva di ischemia moderata-severa ai test non invasivi devono essere adottate le stesse indicazioni alla coronarografia dei soggetti più giovani. Bisogna ricordare che la coronarografia diagnostica ha un rischio solo lievemente superiore (rispetto ai pazienti più giovani) nei pazienti anziani sottoposti a valutazione elettiva<sup>70</sup>. Tuttavia, un'età > 75 anni rappresenta un fattore predittivo rilevante di nefropatia da mezzo di contrasto<sup>301</sup>.

Il trattamento farmacologico nei pazienti anziani è più complesso e le differenze di biodisponibilità, eliminazione e sensibilità dei farmaci cardiovascolari richiedono necessariamente modificazioni del dosaggio quando siano prescritti in questa categoria di soggetti<sup>302</sup>. Altri aspetti da tenere in debita considerazione al momento della prescrizione farmacologica sono l'interazione fra farmaci, la politerapia e problemi di compliance. Malgrado ciò, l'efficacia dei farmaci antianginosi nel ridurre la sintomatologia e delle statine nel migliorare la prognosi<sup>160</sup> è pari a quella riscontrata nei pazienti più giovani. Dal punto di vista sintomatologico e prognostico, i pazienti anziani traggono lo stesso vantaggio di quelli più giovani dalla terapia medica e dalle procedure di PCI e CABG<sup>303-305</sup>.

### **Angina cronica refrattaria**

Le terapie farmacologiche e le procedure di rivascolarizzazione, tanto il CABG quanto l'angioplastica transluminale percutanea, sono in grado di controllare la maggior parte dei pazienti affetti da cardiopatia ischemica. Tuttavia, esistono pazienti che permangono gravemente disabilitati dall'angina pectoris malgrado le diverse forme terapeutiche convenzionali. L'argomento dell'angina cronica refrattaria è stato esaminato in un report del Joint Study Group dell'ESC sul trattamento dell'angina refrattaria del 2002<sup>306</sup>.

La diagnosi di angina cronica refrattaria viene posta sulla base della presenza di sintomatologia tipica per angina stabile, presumibilmente secondaria ad ischemia dovuta a CAD avanzata, non controllabile mediante la combinazione di terapia medica massimale, CABG e PCI. Occorre altresì escludere eventuali cause di origine extracardiaca e, laddove indicato, può essere presa in considerazione la necessità di una terapia comportamentale cognitiva e di una valutazione psicologica e/o consulenza psichiatrica.

L'angina cronica refrattaria richiede un'efficace ottimizzazione della terapia medica che preveda l'uso di differenti farmaci ai massimi dosaggi tollerati. Questo aspetto è analizzato in maniera approfondita nel documento originale del Joint Study Group. Negli ultimi anni sono state studiate nuove opzioni terapeutiche che non hanno sempre portato a risultati favorevoli:

- tecniche di neuromodulazione (stimolazione elettrica transcutanea del sistema nervoso e del midollo spinale)
- anestesia epidurale toracica
- blocco del ganglio stellato
- impiego del laser nella rivascolarizzazione percutanea o transmiocardica
- angiogenesi
- contropulsazione esterna
- trapianto cardiaco
- modulatori metabolici.

La metodica di stimolazione elettrica transcutanea del sistema nervoso e del midollo spinale è ormai largamente sperimentata e viene applicata in alcuni centri per il trattamento dell'angina refrattaria con risultati positivi sulla sintomatologia e un basso profilo di effetti collaterali<sup>307-309</sup>. Queste metodiche presentano un'efficacia analgesica anche in assenza di miglioramento dell'ischemia miocardica ed è stato altresì osservato un significativo incremento della durata media dell'esercizio su treadmill. Tuttavia, il numero degli studi disponibili e dei pazienti arruolati nei trial clinici è troppo esiguo per poter definire gli effetti a lungo termine dell'impiego di queste metodiche.

La contropulsazione esterna rappresenta un'interessante tecnica non farmacologica e risulta ben tollerata quando sia applicata per 35 h durante un periodo di 4-7 settimane. Un miglioramento della sintomatologia anginosa è stato ottenuto in circa il 75-80% dei pazienti.

Alcuni studi hanno confrontato gli effetti della procedura di rivascolarizzazione mediante uso di laser transmiocardico con quelli della terapia medica. In uno di questi, che comprendeva 275 pazienti con angina in classe CCS IV, il 76% dei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione con laser transmiocardico ha dimostrato un miglioramento di due o più classi funzionali al follow-up di 1 anno rispetto al 32% dei pazienti trattati con sola terapia medica ( $p < 0.001$ )<sup>310</sup>. Non sono state riscontrate differenze significative della mortalità. Ciononostante, altri studi che hanno valutato pazienti sottoposti a rivascolarizzazione transmiocardica (sia chirurgica sia percutanea) non hanno confermato tale beneficio<sup>311,312</sup>.

## CONCLUSIONI E RACCOMANDAZIONI

1) L'angina pectoris secondaria ad aterosclerosi coronarica è una patologia invalidante e di frequente riscontro. Per quanto compatibile con una lunga aspettativa di vita, il rischio di IM e/o morte sono aumentati. Un trattamento appropriato è in grado solitamente di controllare la sintomatologia e di migliorare significativamente la prognosi.

2) Tutti i pazienti con sospetta angina stabile devono essere immediatamente sottoposti ad adeguata valutazione cardiologica al fine di accertare la correttezza della diagnosi e di stimare la prognosi. Le indagini di base devono comprendere un'anamnesi accurata ed un esame obiettivo, una valutazione approfondita dei fattori di rischio e un ECG a riposo.

3) Allo scopo di confermare la diagnosi e di pianificare i successivi interventi, è opportuno procedere con una strategia iniziale non invasiva che preveda un ECG da sforzo, un'ecocardiografia da stress o la scintigrafia perfusionale. Tali indagini consentono di verificare la probabilità e la severità della CAD in pazienti con sintomatologia lieve-moderata oltre a fornire un'efficace stratificazione del rischio. Molti pazienti possono essere successivamente sottoposti a coronarografia, ma l'adozione di una strategia iniziale invasiva senza aver precedentemente eseguito test funzionali è raramente indicata e può essere presa in considerazione unicamente in pazienti con sintomatologia severa e non controllata di recente insorgenza.

4) L'ECG da sforzo deve essere interpretato avendo cura di analizzare attentamente la risposta emodinamica, il carico di lavoro raggiunto e le caratteristiche cliniche del paziente in esame oltre alle eventuali variazioni dei sintomi e del tratto ST. Qualora l'ECG da sforzo non sia eseguibile o non sia interpretabile, si deve procedere a indagini alternative oppure supplementari nel caso permangano dubbi diagnostici o la valutazione funzionale non sia adeguata.

5) La scintigrafia perfusionale e l'ecocardiografia da stress, in aggiunta al ruolo ricoperto nella valutazione iniziale della sintomatologia, sono particolarmente utili nel quantificare e localizzare l'ischemia miocardica.

6) L'ecocardiografia ed altre metodiche non invasive di imaging come la risonanza magnetica sono di ausilio nella valutazione della funzione ventricolare.

7) L'interpretazione del dolore toracico è particolarmente difficile nelle donne giovani e di mezza età. Il classico quadro sintomatologico dell'angina stabile cronica costituisce un indicatore attendibile della presenza di CAD ostruttiva negli uomini ma non altrettanto nelle donne più giovani, che hanno una maggiore prevalenza di spasmo coronarico e di sindrome X e una più alta della frequenza di "falsi positivi" alle prove da sforzo. Tuttavia, tali difficoltà non devono rappresentare un ostacolo a procedere alle dovute indagini e trattamenti nelle donne, in particolare all'utilizzo di test non invasivi per la stratificazione del rischio e all'uso di terapie di prevenzione secondaria.

8) Dopo l'iniziale valutazione del rischio, laddove necessario, la terapia farmacologica deve essere accompagnata a modificazioni dello stile di vita al fine di correggere i fattori di rischio. Si consiglia fortemente di sottoporre tutti i pazienti affetti da CAD a stretto controllo della patologia diabetica, del peso e soprattutto della pressione arteriosa oltre che a strategie di cessazione del fumo. Un efficace controllo dei fattori di rischio può modificare la valutazione iniziale del rischio.

9) Con riferimento alla terapia farmacologica specifica, i nitrati a breve durata d'azione, quando tollerati, sono efficaci nell'alleviare la sintomatologia acuta. In assenza di controindicazioni o di intolleranza, i pazienti con angina pectoris stabile devono essere trattati con aspirina (75 mg/die) e statine. Un betabloccante costituisce la prima linea terapeutica; in alternativa, efficacia antianginosa può essere fornita da un calcioantagonista o da nitrati a lunga durata d'azione, come sopra descritto, con ulteriori terapie, se necessario. Gli ACE-inibitori sono indicati nei pazienti con concomitante disfunzione ventricolare, ipertensione o diabete e dovrebbero essere presi in considerazione in quelli con altre caratteristiche di alto rischio. I betabloccanti sono raccomandati in tutti i pazienti postinfartuati e in quelli con disfunzione ventricolare sinistra in assenza di controindicazioni.

10) La terapia farmacologica antianginosa deve essere programmata sulla base delle necessità di ciascun paziente e deve essere monitorata individualmente. Il dosaggio deve essere ottimizzato prima di associare un altro farmaco e si consiglia di variare la terapia di combinazione prima di iniziare un regime terapeutico a tre farmaci.

11) La coronarografia, oltre ad essere eseguita per ulteriori approfondimenti prognostici, deve essere presa in considerazione quando la sintomatologia non è controllata in maniera soddisfacente dalla terapia medica, nell'ottica di un'eventuale rivascolarizzazione.

12) La procedura di PCI rappresenta un trattamento efficace dell'angina pectoris stabile ed è indicata in pazienti con sintomatologia non controllata in maniera soddisfacente dalla terapia medica in presenza di anatomia coronarica idonea. La restenosi costituisce ancora tutt'oggi un problema, malgrado i progressi tecnologici acquisiti con l'uso degli stent ne abbiano ridotto l'incidenza. Non esistono dati a supporto di una maggiore riduzione del rischio di morte in pazienti con angina stabile mediante PCI rispetto alla terapia medica o chirurgica.

13) L'intervento di CABG risulta estremamente efficace nel ridurre la sintomatologia anginosa e la mortalità a lungo termine in particolari categorie di pazienti, come quelli con stenosi del tronco comune e della LAD prossimale o affetti da malattia trivale, specialmente in presenza di ridotta funzione ventricolare sinistra.

14) Le evidenze disponibili dimostrano una discrepanza tra il miglior approccio terapeutico e la strategia di cura usualmente adottata nel trattamento dell'angina stabile. In particolare, molti pazienti affetti da angina



stabile non vengono sottoposti a test funzionali per confermare la diagnosi e stimare la prognosi. Inoltre, i tassi di prescrizione delle statine e dell'aspirina sono alquanto variabili. In considerazione dell'estrema variabilità della qualità delle cure offerte ai pazienti con angina stabile, emerge la necessità di un processo di verifica dei numerosi elementi costitutivi del trattamento di questa patologia, mediante la realizzazione e l'aggiornamento, alla stregua di come avviene in alcuni paesi, di registri nazionali, regionali o locali sugli esiti delle procedure di PCI e CABG.

## BIBLIOGRAFIA

1. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Management of stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1997; 18: 394-413.
2. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10: S1-S10.
3. Kannel WB, Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham study. Prognosis and survival. *Am J Cardiol* 1972; 29: 154-63.
4. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Levy D. Prognosis after the onset of coronary heart disease. An investigation of differences in outcome between the sexes according to initial coronary disease presentation. *Circulation* 1993; 88: 2548-55.
5. Juul-Møller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sørensen S, Omblus R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet* 1992; 340: 1421-5.
6. Dargie HJ, Ford I, Fox KM. Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J* 1996; 17: 104-12.
7. 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 (APSYS). *Eur Heart J* 1996; 17: 76-81.
8. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs. a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805-16.
9. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, et al. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1161-70.
10. Brunelli C, Cristofani R, L'Abbate A. Long-term survival in medically treated patients with ischaemic heart disease and prognostic importance of clinical and electrocardiographic data (the Italian CNR Multicentre Prospective Study OD1). *Eur Heart J* 1989; 10: 292-303.
11. Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1 (Pt 1): 574-5.
12. Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976; 54: 522-3.
13. Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, et al. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). *Am J Cardiol* 1989; 64: 651-4.
14. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 333-41.
15. Spertus JA, Jones P, McDonnell M, Fan V, Fihn SD. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease. *Circulation* 2002; 106: 43-9.
16. Malik S, Wong ND, Franklin SS, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004; 110: 1245-50.
17. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004; 93: 136-41.
18. Horne BD, Anderson JL, John JM, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1638-43.
19. Guclu F, Ozmen B, Hekimsoy Z, Kirmaz C. Effects of a statin group drug, pravastatin, on the insulin resistance in patients with metabolic syndrome. *Biomed Pharmacother* 2004; 58: 614-8.
20. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; 349: 462-6.
21. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002; 252: 283-94.
22. Pearson AT. New tools for coronary risk assessment: what are their advantages and limitations? *Circulation* 2002; 105: 886-92.
23. Bogaty PB, Boyer L, Simard S, Joseph L, Bertrand F, Dagenais GR. Fluctuating inflammatory markers in patients with stable ischaemic heart disease. *Arch Intern Med* 2005; 165: 221-6.
24. Kragelund CG, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 666-75.
25. Andreotti F, Becker FC. Atherothrombotic disorders: new insights from hematology. *Circulation* 2005; 111: 1855-63.
26. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 1989; 80: 87-98.
27. Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 1999; 83: 660-6.
28. Gibson SR. The diagnostic and prognostic value of exercise electrocardiography in asymptomatic subjects and stable symptomatic patients. *Curr Opin Cardiol* 1991; 6: 536-46.
29. Ashley EA, Myers J, Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine. *Lancet* 2000; 356: 1592-7.
30. Hung J, Chaitman BR, Lam J, et al. Non-invasive diagnostic test choices for the evaluation of coronary artery disease in women: a multivariate comparison of cardiac fluoroscopy, exercise electrocardiography and exercise thallium myocardial perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 8-16.
31. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1979; 300: 1350-8.
32. Lauer SM. Exercise electrocardiogram testing and prognos-

- sis. Novel markers and predictive instruments. *Cardiol Clin* 2001; 19: 401-14.
33. Elamin MS, Boyle R, Kardash MM, et al. Accurate detection of coronary heart disease by new exercise test. *Br Heart J* 1982; 48: 311-20.
  34. Yamada H, Do D, Morise A, Atwood JE, Froelicher V. Review of studies using multivariable analysis of clinical and exercise test data to predict angiographic coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 39: 457-81.
  35. Borg G, Holmgren A, Lindblad I. Quantitative evaluation of chest pain. *Acta Med Scand Suppl* 1981; 644: 43-5.
  36. ESC Working Group on Exercise Physiology, Physiopathology and Electrocardiography. Guidelines for cardiac exercise testing. *Eur Heart J* 1993; 14: 969-88.
  37. Davidavicius G, Kowalski M, Williams RI, et al. Can regional strain and strain rate measurement be performed during both dobutamine and exercise echocardiography, and do regional deformation responses differ with different forms of stress testing? *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 299-308.
  38. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, et al. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 862-79.
  39. Marwick HT. Current status of stress echocardiography for diagnosis and prognostic assessment of coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1998; 9: 411-26.
  40. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 2092-197.
  41. Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML, et al. Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? *Eur Heart J* 2003; 24: 789-800.
  42. Korosoglou G, Labadze N, Hansen A, et al. Usefulness of real-time myocardial perfusion imaging in the evaluation of patients with first time chest pain. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1225-31.
  43. Madler CF, Payne N, Wilkenschoff U, et al. Non-invasive diagnosis of coronary artery disease by quantitative stress echocardiography: optimal diagnostic models using off-line tissue Doppler in the MYDISE study. *Eur Heart J* 2003; 24: 1584-94.
  44. Marwick TH, Case C, Leano R, et al. Use of tissue Doppler imaging to facilitate the prediction of events in patients with abnormal left ventricular function by dobutamine echocardiography. *Am J Cardiol* 2004; 93: 142-6.
  45. Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, et al. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Radionuclide Imaging), developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 521-47.
  46. Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, et al. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2004; 31: 261-91.
  47. Marwick TH, Shaw LJ, Lauer MS, et al. The noninvasive prediction of cardiac mortality in men and women with known or suspected coronary artery disease. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. *Am J Med* 1999; 106: 172-8.
  48. Shaw LJ, Hachamovitch R, Redberg RF. Current evidence on diagnostic testing in women with suspected coronary artery disease: choosing the appropriate test. *Cardiol Rev* 2000; 8: 65-74.
  49. Elhendy A, van Domburg RT, Bax JJ, et al. Dobutamine-atropine stress myocardial perfusion SPECT imaging in the diagnosis of graft stenosis after coronary artery bypass grafting. *J Nucl Cardiol* 1998; 5: 491-7.
  50. Shapira I, Heller I, Kornizky Y, Topilsky M, Isakov A. The value of stress thallium-201 single photon emission CT imaging as a predictor of outcome and long-term prognosis after CABG. *J Med* 2001; 32: 271-82.
  51. Underwood SR, Bax JJ, vom Dahl J, et al. Imaging techniques for the assessment of myocardial hibernation. Report of a Study Group of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 815-36.
  52. Nagel EL, Bocksch HB, Klein W, et al. Noninvasive diagnosis of ischemia induced wall motion abnormalities with the use of high dose dobutamine stress MRI. Comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation* 1999; 99: 763-70.
  53. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J* 2004; 25: 1940-65.
  54. Xu M, McHaffie DJ. Nonspecific systolic murmurs: an audit of the clinical value of echocardiography. *N Z Med J* 1993; 106: 54-6.
  55. Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D, et al. Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. *Circulation* 2001; 104: 128-30.
  56. Mottram PM, Marwick TH. Assessment of diastolic function: what the general cardiologist needs to know. *Heart* 2005; 91: 681-95.
  57. Yip G, Abraham T, Belohlavek M, Khandheria BK. Clinical applications of strain rate imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 1334-42.
  58. Gill JB, Cairns JA, Roberts RS, et al. Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring early after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996; 334: 65-70.
  59. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation* 2003; 108: 1263-77.
  60. Mulcahy D, Knight C, Patel D, et al. Detection of ambulatory ischaemia is not of practical clinical value in the routine management of patients with stable angina. A long-term follow-up study. *Eur Heart J* 1995; 16: 317-24.
  61. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 827-32.
  62. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 326-40.
  63. Daly C, Saravanan P, Fox K. Is calcium the clue? *Eur Heart J* 2002; 23: 1562-5.
  64. de Feyter PJ, Nieman K. Noninvasive multi-slice computed tomography coronary angiography: an emerging clinical modality. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1238-40.
  65. Hoffmann MH, Shi H, Schmitz BL, et al. Noninvasive coronary angiography with multislice computed tomography. *JAMA* 2005; 293: 2471-8.

66. Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 552-7.
67. Leschka S, Alkadhi H, Plass A, et al. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur Heart J* 2005; 26: 1482-7.
68. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997; 336: 1629-33.
69. Borger van der Burg AE, Bax JJ, Boersma E, et al. Impact of percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting on outcome after nonfatal cardiac arrest outside the hospital. *Am J Cardiol* 2003; 91: 785-9.
70. Noto TJ Jr, Johnson LW, Krone R, et al. Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991; 24: 75-83.
71. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-10.
72. Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, D'Agostino RB, Strauss WE. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1007-19.
73. Hense WH. Risk factor scoring for coronary heart disease. *BMJ* 2003; 327: 1238-9.
74. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. Angiotensin converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058-68.
75. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
76. The 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.
77. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, et al. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 772-9.
78. Harris PJ, Harrell FE Jr, Lee KL, Behar VS, Rosati RA. Survival in medically treated coronary artery disease. *Circulation* 1979; 60: 1259-69.
79. Hammermeister KE, DeRouen TA, Dodge HT. Variables predictive of survival in patients with coronary disease. Selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise, arteriographic, and quantitative angiographic evaluations. *Circulation* 1979; 59: 421-30.
80. Califf RM, Mark DB, Harrell FE Jr, et al. Importance of clinical measures of ischemia in the prognosis of patients with documented coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 20-6.
81. Hultgren HN, Peduzzi P. Relation of severity of symptoms to prognosis in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1984; 54: 988-93.
82. Pryor DB, Shaw L, McCants CB, Lee KL, et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993; 118: 81-90.
83. Morris CK, Ueshima K, Kawaguchi T, Hideg A, Froelicher VF. The prognostic value of exercise capacity: a review of the literature. *Am Heart J* 1991; 122: 1423-31.
84. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991; 325: 849-53.
85. Dagenais GR, Rouleau JR, Christen A, Fabia J. Survival of patients with a strongly positive exercise electrocardiogram. *Circulation* 1982; 65: 452-6.
86. McNeer JF, Margolis JR, Lee KL, et al. The role of the exercise test in the evaluation of patients for ischaemic heart disease. *Circulation* 1978; 57: 64-70.
87. Morrow K, Morris CK, Froelicher VF, et al. Prediction of cardiovascular death in men undergoing noninvasive evaluation for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993; 118: 689-95.
88. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE Jr, Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 793-800.
89. Prakash M, Myers J, Froelicher VF, et al. Clinical and exercise test predictors of all-cause mortality: results from > 6000 consecutive referred male patients. *Chest* 2001; 120: 1003-13.
90. Marwick TH, Mehta R, Arheart K, Lauer MS. Use of exercise echocardiography for prognostic evaluation of patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 83-90.
91. Geleijnse ML, Elhendy A, van Domburg RT, et al. Cardiac imaging for risk stratification with dobutamine-atropine stress testing in patients with chest pain. Echocardiography, perfusion scintigraphy, or both? *Circulation* 1997; 96: 137-47.
92. Olmos LI, Dakik H, Gordon R, et al. Long-term prognostic value of exercise echocardiography compared with exercise 201TI, ECG, and clinical variables in patients evaluated for coronary artery disease. *Circulation* 1998; 98: 2679-86.
93. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 535-43.
94. Brown AK. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging. A diagnostic tool comes of age. *Circulation* 1991; 83: 363-81.
95. Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD, et al. Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. *Circulation* 1982; 66: 562-8.
96. Emond M, Mock MB, Davis KB, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1994; 90: 2645-57.
97. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, et al. Symptomatic and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997; 350: 829-33.
98. Raymond I, Pedersen F, Steensgaard-Hansen F, et al. Prevalence of impaired left ventricular systolic function and heart failure in a middle aged and elderly urban population segment of Copenhagen. *Heart* 2003; 89: 1422-9.
99. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population: the Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999; 20: 447-55.
100. Daly C, Norrie J, Murdoch DL, Ford I, Dargie HJ, Fox K. The value of routine non-invasive tests to predict clinical outcome in stable angina. *Eur Heart J* 2003; 24: 532-40.
101. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hy-

- pertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002; 20: 1307-14.
102. The European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
  103. European Coronary Surgery Study Group. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. *Lancet* 1982; 2: 1173-80.
  104. Mark DB, Nelson CL, Califf RM, et al. Continuing evolution of therapy for coronary artery disease. Initial results from the era of coronary angioplasty. *Circulation* 1994; 89: 2015-25.
  105. Kennedy JW, Killip T, Fisher LD, Alderman EL, Gillespie MJ, Mock MB. The clinical spectrum of coronary artery disease and its surgical and medical management, 1974-1979. The Coronary Artery Surgery study. *Circulation* 1982; 66 (Pt 2): III16-III23.
  106. Kemp HG Jr. Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1973; 32: 375-6.
  107. Cosin-Sales J, Pizzi C, Brown S, Kaski JC. C-reactive protein, clinical presentation, and ischemic activity in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1468-74.
  108. Cannon RO 3rd, Epstein SE. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1338-43.
  109. Luscher FT. The endothelium and cardiovascular disease – a complex relation. *N Engl J Med* 1994; 330: 1081-3.
  110. Oki T, Tabata T, Yamada H, et al. Left ventricular diastolic properties of hypertensive patients measured by pulsed tissue Doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11: 1106-12.
  111. Diamond JA, Phillips RA. Hypertensive heart disease. *Hypertens Res* 2005; 28: 191-202.
  112. Schafer S, Kelm M, Mingers S, Strauer BE. Left ventricular remodeling impairs coronary flow reserve in hypertensive patients. *J Hypertens* 2002; 20: 1431-7.
  113. Preik M, Kelm M, Strauer BE. Management of the hypertensive patient with coronary insufficiency but without atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol* 2003; 18: 255-9.
  114. Kaski JC, Rosano GM, Collins P, Nihoyannopoulos P, Maseri A, Poole-Wilson PA. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 807-14.
  115. Atienza F, Velasco JA, Brown S, Ridocci F, Kaski JC. Assessment of quality of life in patients with chest pain and normal coronary arteriogram (syndrome X) using a specific questionnaire. *Clin Cardiol* 1999; 22: 283-90.
  116. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005; 293: 477-84.
  117. Johnson BD, Shaw LJ, Buchthal SD, et al. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2004; 109: 2993-9.
  118. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation* 2004; 109: 2518-23.
  119. Prinzmetal M, Kenamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris: preliminary report. *Am J Med* 1959; 27: 375-88.
  120. MacAlpin NR. Cardiac arrest and sudden unexpected death in variant angina: complications of coronary spasm that can occur in the absence of severe organic coronary stenosis. *Am Heart J* 1993; 125: 1011-7.
  121. Bory M, Pierron F, Panagides D, Bonnet JL, Yvorra S, Desfossez L. Coronary artery spasm in patients with normal or near normal coronary arteries. Long-term follow-up of 277 patients. *Eur Heart J* 1996; 17: 1015-21.
  122. Yamagishi M, Ito K, Tsutsui H, et al. Lesion severity and hypercholesterolemia determine long-term prognosis of vasospastic angina treated with calcium channel antagonists. *Circ J* 2003; 67: 1029-35.
  123. Matsubara T, Tamura Y, Yamazoe M, et al. Correlation between arteriographic and electrocardiographic features during spasm in the left anterior descending coronary artery. *Coron Artery Dis* 1997; 8: 525-35.
  124. Koh KK, Moon TH, Song JH, et al. Comparison of clinical and laboratory findings between patients with diffuse three-vessel coronary artery spasm and other types of coronary artery spasm. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 37: 132-9.
  125. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, et al. Clinical and angiographical characteristics of acetylcholine-induced spasm: relationship to dose of intracoronary injection of acetylcholine. *Coron Artery Dis* 2002; 13: 231-6.
  126. Onaka H, Hirota Y, Shimada S, et al. Clinical observation of spontaneous anginal attacks and multivessel spasm in variant angina pectoris with normal coronary arteries: evaluation by 24 h 12-lead electrocardiography with computer analysis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 38-44.
  127. Sueda S, Saeki H, Otani T, et al. Investigation of the most effective provocation test for patients with coronary spastic angina: usefulness of accelerated exercise following hyper-ventilation. *Jpn Circ J* 1999; 63: 85-90.
  128. Yasue H, Horio Y, Nakamura N, et al. Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patients with variant angina: possible role of the parasympathetic nervous system in the pathogenesis of coronary artery spasm. *Circulation* 1986; 74: 955-63.
  129. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, et al. Limitations of medical therapy in patients with pure coronary spastic angina. *Chest* 2003; 123: 380-6.
  130. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, et al. Frequency of provoked coronary spasms in patients undergoing coronary arteriography using a spasm provocation test via intracoronary administration of ergonovine. *Angiology* 2004; 55: 403-11.
  131. Smith GD, Shipley MJ, Marmot MG, Rose G. Plasma cholesterol concentration and mortality. The Whitehall Study. *JAMA* 1992; 267: 70-6.
  132. Doll R, Peto R, Hall E, Wheatley K, Gray R. Alcohol and coronary heart disease reduction among British doctors: confounding or causality? *Eur Heart J* 1997; 18: 23-5.
  133. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
  134. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: e20-e30.
  135. He K, Song Y, Daviglus ML, et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004; 109: 2705-11.
  136. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl 1): S33-S50.
  137. Inzucchi SE, Amatruda JM. Lipid management in patients with diabetes: translating guidelines into action. *Diabetes Care* 2003; 26: 1309-11.

138. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-93.
139. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-89.
140. Fox KM, Thadani U, Ma PT, et al. Sildenafil citrate does not reduce exercise tolerance in men with erectile dysfunction and chronic stable angina. *Eur Heart J* 2003; 24: 2206-12.
141. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (Suppl 3): 234S-264S.
142. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
143. Sudlow C, Baigent C. The adverse effects of different doses of aspirin: a systematic review of randomised trials and observational studies. (abstr) *Stroke* 2000; 31: 2869.
144. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
145. Fitzgerald AG. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1709-11.
146. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092-102.
147. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; 364: 2021-9.
148. Bennett JS, Daugherty A, Herrington D, Greenland P, Roberts H, Taubert KA. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2005; 111: 1713-6.
149. Cronberg S, Wallmark E, Soderberg I. Effect on platelet aggregation of oral administration of 10 non-steroidal analgesics to humans. *Scand J Haematol* 1984; 33: 155-9.
150. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
151. Chan FK. Helicobacter pylori and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 30: 937-52.
152. Chan FK, Ching JY, Hung LC, et al. Clopidogrel vs. aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352: 238-44.
153. McKee SA, Sane DC, Deliarogyris EN. Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review of prevalence, mechanisms, and clinical significance. *Thromb Haemost* 2002; 88: 711-5.
154. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical readouts. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1710-3.
155. Wiviott SD, Antman EM. Clopidogrel resistance: a new chapter in a fast-moving story. *Circulation* 2004; 109: 3064-7.
156. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 720-32.
157. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
158. Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, et al. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation* 2000; 102: 1893-900.
159. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
160. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-30.
161. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
162. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16.
163. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
164. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
165. Pasceri V, Patti G, Nusca A, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2004; 110: 674-8.
166. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
167. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-35.
168. Wierzbicki SA. Ezetimibe: a new addition to lipid-lowering therapy. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 653-5.
169. Brousseau ME, Schaefer E, Wolfe ML, et al. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *N Engl J Med* 2004; 350: 1491-4.
170. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
171. Fox MK. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-8.
172. Faggiotto A, Paoletti R. State-of-the-art lecture. Statins and blockers of the renin-angiotensin system: vascular protection beyond their primary mode of action. *Hypertension* 1999; 34: 987-96.
173. Lonn EM, Yusuf S, Jha P, et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90: 2056-69.

174. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
175. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49-57.
176. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
177. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523-34.
178. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004; 109: 672-93.
179. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 2004; 291: 47-53.
180. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988; 260: 2088-93.
181. Freemantle N, Urdahl H, Eastaugh J, Hobbs FD. What is the place of beta-blockade in patients who have experienced a myocardial infarction with preserved left ventricular function? Evidence and (mis)interpretation. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44: 243-50.
182. Pepine CJ, 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.
183. Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
184. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
185. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
186. The Danish Verapamil Infarction Trial II - DAVIT II. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66: 779-85.
187. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319: 385-92.
188. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326-31.
189. Stason WB, Schmid CH, Niedzwiecki D, et al. Safety of nifedipine in angina pectoris: a meta-analysis. *Hypertension* 1999; 33: 24-31.
190. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al. 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.
191. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive 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.
192. Kerins DM. Drugs used for the treatment of myocardial ischaemia. In: Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 10th edition. New York, NY: McGraw-Hill, 2001.
193. Savonitto S, Ardissino D. Selection of drug therapy in stable angina pectoris. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998; 12: 197-210.
194. Thadani U. Treatment of stable angina. *Curr Opin Cardiol* 1999; 14: 349-58.
195. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA* 2002; 288: 351-7.
196. Hjelm Dahl P, Wiklund IK. Quality of life on antihypertensive drug therapy: scientific end-point or marketing exercise? *J Hypertens* 1992; 10: 1437-46.
197. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, et al. Treatment of mild hypertension study: final results: Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. *JAMA* 1993; 270: 713-24.
198. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina - summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the management of patients with chronic stable angina). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 159-68.
199. Hjelm Dahl P, Wallen NH. Calcium antagonist treatment, sympathetic activity and platelet function. *Eur Heart J* 1997; 18 (Suppl A): A36-A50.
200. Karlson BW, Emanuelsson H, Herlitz J, Nilsson JE, Olsson G. Evaluation of the antianginal effect of nifedipine: influence of formulation dependent pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40: 501-6.
201. Waters D. Proischemic complications of dihydropyridine calcium channel blockers. *Circulation* 1991; 84: 2598-600.
202. Deanfield JE, Detry JM, Lichtlen PR, Magnani B, Sellier P, Thaulow E. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE Trial). *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1460-7.
203. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107-14.
204. Ardissino D, Savonitto S, Egstrup K, et al. Selection of medical treatment in stable angina pectoris: results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) Study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1516-21.
205. Forslund L, Hjelm Dahl P, Held C, et al. Prognostic implications of results from exercise testing in patients with chronic stable angina pectoris treated with metoprolol or verapamil. A report from the Angina Prognosis Study In Stockholm (APSIS). *Eur Heart J* 2000; 21: 901-10.
206. Arnim TV. Medical treatment to reduce total ischaemic burden: total ischaemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 231-8.
207. Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, Ford I, Dargie HJ. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J* 1996; 17: 96-103.
208. 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.
209. Markham A, Plosker GL, Goa KL. Nicorandil. An updated

- review of its use in ischaemic heart disease with emphasis on its cardioprotective effects. *Drugs* 2000; 60: 955-74.
210. Nicorandil for angina – an update. *Drug Ther Bull* 2003; 41: 86-8.
  211. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I<sub>f</sub> inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003; 107: 817-23.
  212. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective I<sub>f</sub> inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005; 26: 2529-36.
  213. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coron Artery Dis* 2003; 14: 171-9.
  214. Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA, et al. Trimetazidine in Angina Combination Therapy - the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Am J Ther* 2005; 12: 35-42.
  215. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, et al. Anti-ischaemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1375-82.
  216. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 309-16.
  217. Messin R, Opolski G, Fenyvesi T, et al. Efficacy and safety of molsidomine once-a-day in patients with stable angina pectoris. *Int J Cardiol* 2005; 98: 79-89.
  218. Tolins M, Weir EK, Chesler E, Pierpont GL. "Maximal" drug therapy is not necessarily optimal in chronic angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 1051-7.
  219. Jackson G. Stable angina: maximal medical therapy is not the same as optimal medical therapy. *Int J Clin Pract* 2000; 54: 351.
  220. Kaski JC, Valenzuela Garcia LF. Therapeutic options for the management of patients with cardiac syndrome X. *Eur Heart J* 2001; 22: 283-93.
  221. Botker HE, Sonne HS, Schmitz O, Nielsen TT. Effects of doxazosin on exercise-induced angina pectoris, ST-segment depression, and insulin sensitivity in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1352-6.
  222. Galassi AR, Kaski JC, Pupita G, Vejar M, Crea F, Maseri A. Lack of evidence for alpha-adrenergic receptor-mediated mechanisms in the genesis of ischemia in syndrome X. *Am J Cardiol* 1989; 64: 264-9.
  223. Kaski JC. Pathophysiology and management of patients with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Circulation* 2004; 109: 568-72.
  224. Sitges M, Heras M, Roig E, et al. Acute and mid-term combined hormone replacement therapy improves endothelial function in post-menopausal women with angina and angiographically normal coronary arteries. *Eur Heart J* 2001; 22: 2116-24.
  225. Rosano GM, Peters NS, Lefroy D, et al. 17-beta-Estradiol therapy lessens angina in postmenopausal women with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1500-5.
  226. Chevalier P, Dacosta A, Defaye P, et al. Arrhythmic cardiac arrest due to isolated coronary artery spasm: long-term outcome of seven resuscitated patients. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 57-61.
  227. Ricci DR, Orlick AE, Cipriano PR, Guthaner DF, Harrison DC. Altered adrenergic activity in coronary arterial spasm: insight into mechanism based on study of coronary hemodynamics and the electrocardiogram. *Am J Cardiol* 1979; 43: 1073-9.
  228. Lablanche JM, Bauters C, McFadden EP, Quandalle P, Bertrand ME. Potassium channel activators in vasospastic angina. *Eur Heart J* 1993; 14 (Suppl B): 22-4.
  229. Waters DD, Bouchard A, Theroux P. Spontaneous remission is a frequent outcome of variant angina. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 195-9.
  230. Rihal CS, Raco DL, Gersh BJ, Yusuf S. Indications for coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in chronic stable angina: review of the evidence and methodological considerations. *Circulation* 2003; 108: 2439-45.
  231. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists' Collaboration. *Lancet* 1994; 344: 563-70.
  232. Jones RH, Kesler K, Phillips HR 3rd, et al. Long-term survival benefits of coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal angioplasty in patients with coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 1013-25.
  233. Myocardial infarction and mortality in the coronary artery surgery study (CASS) randomized trial. *N Engl J Med* 1984; 310: 750-8.
  234. Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP, Pauker SG, Salem DN, Wong JB. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one- to 8-year outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1293-304.
  235. Hamm CW, Reimers J, Ischinger T, Rupprecht HJ, Berger J, Bleifeld W. A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease. German Angioplasty Bypass Surgery Investigation (GABI). *N Engl J Med* 1994; 331: 1037-43.
  236. Rodriguez A, Rodriguez Alemparte M, Baldi J, et al. Coronary stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease and significant proximal LAD stenosis: results from the ERACI II study. *Heart* 2003; 89: 184-8.
  237. Goy JJ, Eeckhout E, Moret C, et al. 5 year outcome in patients with isolated proximal left anterior descending coronary artery stenosis treated by angioplasty or left internal mammary artery grafting. A prospective trial. *Circulation* 1999; 99: 3255-9.
  238. Nilsson J, Algotsson L, Högglund P, Luhrs C, Brandt J. Early mortality in coronary bypass surgery: the EuroSCORE versus The Society of Thoracic Surgeons risk algorithm. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1235-9.
  239. Cameron A, Davis KB, Green G, Schaff HV. Coronary bypass surgery with internal-thoracic-artery grafts-effects on survival over a 15-year period. *N Engl J Med* 1996; 334: 216-9.
  240. van Dijk D, Nierich AP, Jansen EW, et al. Early outcome after off-pump versus on-pump coronary bypass surgery: results from a randomized study. *Circulation* 2001; 104: 1761-6.
  241. Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, Ascione R. Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Lancet* 2002; 359: 1194-9.
  242. Khan NE, De Souza A, Mister R, et al. A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2004; 350: 21-8.
  243. Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, et al. ACC/AHA guide-

- lines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines) – executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 2215-39.
244. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Guyatt GH. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000; 321: 73-7.
245. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators. *N Engl J Med* 1992; 326: 10-6.
246. Folland ED, Hartigan PM, Parisi AF. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical therapy for stable angina pectoris: outcomes for patients with double-vessel versus single-vessel coronary artery disease in a Veterans Affairs Cooperative randomized trial. Veterans Affairs ACME Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1505-11.
247. RITA-2 trial participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Lancet* 1997; 350: 461-8.
248. Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 70-6.
249. Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary stents. A hierarchical Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 138: 777-86.
250. Al Suwaidi J, Holmes DR Jr, Salam AM, Lennon R, Berger PB. Impact of coronary artery stents on mortality and non-fatal myocardial infarction: meta-analysis of randomized trials comparing a strategy of routine stenting with that of balloon angioplasty. *Am Heart J* 2004; 147: 815-22.
251. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773-80.
252. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-47.
253. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study 2 year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation* 1997; 95: 2037-43.
254. Pfisterer ME, Kiowski W, Brunner H, Burckhardt D, Burkart F. Long-term benefit of 1-year amiodarone treatment for persistent complex ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *Circulation* 1993; 87: 309-11.
255. Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SA, et al. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1600-5.
256. The SoS Investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 965-70.
257. Goy JJ, Kaufmann U, Goy-Eggenberger D, et al. A prospective randomized trial comparing stenting to internal mammary artery grafting for proximal, isolated de novo left anterior coronary artery stenosis: the SIMA trial. Stenting versus Internal Mammary Artery. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 1116-23.
258. Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF, et al. Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet* 1995; 346: 1184-9.
259. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 217-25.
260. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 1117-24.
261. Joyce D, Loebe M, Noon GP, et al. Revascularization and ventricular restoration in patients with ischaemic heart failure: the STICH trial. *Curr Opin Cardiol* 2003; 18: 454-7.
262. Cleland JG, Freemantle N, Ball SG, et al. The heart failure revascularisation trial (HEART): rationale, design and methodology. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 295-303.
263. Park SJ, Kim YH, Lee BK, et al. Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison with bare metal stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 351-6.
264. Flaherty JD, Davidson CJ. Diabetes and coronary revascularization. *JAMA* 2005; 293: 1501-8.
265. Brooks RC, Detre KM. Clinical trials of revascularization therapy in diabetics. *Curr Opin Cardiol* 2000; 15: 287-92.
266. The BARI Investigators. 7 year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1122-9.
267. Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. *N Engl J Med* 1996; 334: 1311-5.
268. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986; 111: 383-90.
269. Reunanen A, Suhonen O, Aromaa A, Knekt P, Pyorala K. Incidence of different manifestations of coronary heart disease in middle-aged Finnish men and women. *Acta Med Scand* 1985; 218: 19-26.
270. Smith WC, Kenicer MB, Tunstall-Pedoe H, Clark EC, Crombie IK. Prevalence of coronary heart disease in Scotland: Scottish Heart Health Study. *Br Heart J* 1990; 64: 295-8.
271. Mittelmark MB, Psaty BM, Rautaharju PM, et al. Prevalence of cardiovascular diseases among older adults. The Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 311-7.
272. Ford ES, Giles WH, Croft JB. Prevalence of nonfatal coronary heart disease among American adults. *Am Heart J* 2000; 139: 371-7.
273. Campbell MJ, Elwood PC, Abbas S, Waters WE. Chest pain in women: a study of prevalence and mortality follow up in south Wales. *J Epidemiol Community Health* 1984; 38: 17-20.
274. Shaper AG, Cook DG, Walker M, Macfarlane PW. Prevalence of ischaemic heart disease in middle aged British men. *Br Heart J* 1984; 51: 595-605.
275. Philpott S, Boynton PM, Feder G, Hemingway H. Gender differences in descriptions of angina symptoms and health problems immediately prior to angiography: the ACRE study. Appropriateness of Coronary Revascularisation study. *Soc Sci Med* 2001; 52: 1565-75.
276. Chaitman BR, Bourassa MG, Davis K, et al. Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patient subsets (CASS). *Circulation* 1981; 64: 360-7.
277. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American



- Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to update the 1997 exercise testing guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1531-40.
278. Villareal RP, Wilansky WJ. Noninvasive diagnostic testing. In: Wilansky WJ, ed. *Heart disease in women*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2002: 149-57.
279. Osbakken MD, Okada RD, Boucher CA, Strauss HW, Pohost GM. Comparison of exercise perfusion and ventricular function imaging: an analysis of factors affecting the diagnostic accuracy of each technique. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 272-83.
280. Dodi C, Cortigiani L, Masini M, Olivotto I, Azzarelli A, Nannini E. The incremental prognostic value of pharmacological stress echo over exercise electrocardiography in women with chest pain of unknown origin. *Eur Heart J* 2001; 22: 145-52.
281. Cortigiani L, Dodi C, Paolini EA, Bernardi D, Bruno G, Nannini E. Prognostic value of pharmacological stress echocardiography in women with chest pain and unknown coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1975-81.
282. Melin JA, Wijns W, Vanbutsele RJ, et al. Alternative diagnostic strategies for coronary artery disease in women: demonstration of the usefulness and efficiency of probability analysis. *Circulation* 1985; 71: 535-42.
283. Clarke KW, Gray D, Keating NA, Hampton JR. Do women with acute myocardial infarction receive the same treatment as men? *BMJ* 1994; 309: 563-6.
284. Vaccarino V, Krumholz HM, Berkman LF, Horwitz RJ. Sex differences in mortality after myocardial infarction. Is there evidence for an increased risk for women? *Circulation* 1995; 91: 1861-71.
285. Vaccarino V, Krumholz HM, Yarzebski J, Gore JM, Goldberg RJ. Sex differences in 2-year mortality after hospital discharge for myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2001; 134: 173-81.
286. Roeters van Lennep JE, Zwinderman AH, et al. Gender differences in diagnosis and treatment of coronary artery disease from 1981 to 1997. No evidence for the Yentl syndrome. *Eur Heart J* 2000; 21: 911-8.
287. Daly CA, Clemens F, Sendon JL, et al. Gender differences in the presentation and management of stable angina from the Euro Heart Survey. *Circulation* 2006; 113: 490-8.
288. Haffner SM. Coronary heart disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2000; 342: 1040-2.
289. Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998; 316: 823-8.
290. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1167-72.
291. Young LH, Jose P, Chyun D. Diagnosis of CAD in patients with diabetes: who to evaluate. *Curr Diab Rep* 2003; 3: 19-27.
292. Anand DV, Lim E, Lahiri A, Bax JJ. The role of non-invasive imaging in the risk stratification of asymptomatic diabetic subjects. *Eur Heart J* 2005; 27: 905-12.
293. Fang ZY, Sharman J, Prins JB, Marwick TH. Determinants of exercise capacity in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1643-8.
294. The American Association of Clinical Endocrinologists. Medical guidelines for the management of diabetes mellitus: the AACE system of intensive diabetes self-management - 2002 update. *Endocr Pract* 2002; 8 (Suppl): 40-82.
295. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
296. Blendea MC, McFarlane SI, Isenovic ER, Gick G, Sowers JR. Heart disease in diabetic patients. *Curr Diab Rep* 2003; 3: 223-9.
297. Lernfelt B, Landahl S, Svanborg A. Coronary heart disease at 70, 75 and 79 years of age: a longitudinal study with special reference to sex differences and mortality. *Age Ageing* 1990; 19: 297-303.
298. Kurita A, Takase B, Uehata A, et al. Painless myocardial ischemia in elderly patients compared with middle-aged patients and its relation to treadmill testing and coronary hemodynamics. *Clin Cardiol* 1991; 14: 886-90.
299. LaCroix AZ, Guralnik JM, Curb JD, Wallace RB, Ostfeld AM, Hennekens CH. Chest pain and coronary heart disease mortality among older men and women in three communities. *Circulation* 1990; 81: 437-46.
300. Kasser IS, Bruce RA. Comparative effects of aging and coronary heart disease on submaximal and maximal exercise. *Circulation* 1969; 39: 759-74.
301. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1393-9.
302. Montamat SC, Cusack BJ, Vestal RE. Management of drug therapy in the elderly. *N Engl J Med* 1989; 321: 303-9.
303. Gundersen T, Abrahamsen AM, Kjekshus J, Ronnevik PK. Timolol-related reduction in mortality and reinfarction in patients ages 65-75 years surviving acute myocardial infarction. Prepared for the Norwegian Multicentre Study Group. *Circulation* 1982; 66: 1179-84.
304. Metzger JP, Tabone X, Georges JL, et al. Coronary angioplasty in patients 75 years and older; comparison with coronary bypass surgery. *Eur Heart J* 1994; 15: 213-7.
305. Bonnier H, de Vries C, Michels R, el Gamal M. Initial and long-term results of coronary angioplasty and coronary bypass surgery in patients of 75 or older. *Br Heart J* 1993; 70: 122-5.
306. Mannheim C, Camici P, Chester MR, et al. The problem of chronic refractory angina; report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. *Eur Heart J* 2002; 23: 355-70.
307. Yang EH, Barsness GW, Gersh BJ, Chandrasekaran K, Lerman A. Current and future treatment strategies for refractory angina. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 1284-92.
308. Faircloth ME, Redwood SR, Marber MS. Strategies for refractory angina-electric not eclectic? *Int J Clin Pract* 2004; 58: 650-2.
309. Kim MC, Kini A, Sharma SK. Refractory angina pectoris: mechanism and therapeutic options. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 923-34.
310. Allen KB, Dowling RD, Angell WW, et al. Transmyocardial revascularization: 5-year follow-up of a prospective, randomized multicenter trial. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1228-34.
311. Schneider J, Diegeler A, Krakor R, Walther T, Kluge R, Mohr FW. Transmyocardial laser revascularization with the holmium: YAG laser: loss of symptomatic improvement after 2 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19: 164-9.
312. Schofield PM, Sharples LD, Caine N, et al. Transmyocardial laser revascularisation in patients with refractory angina: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 519-24.