



REALWORLD

La gestione delle Sindromi Coronariche Croniche secondo le nuove linee guida ESC 2019: luci e ombre

Francesco Fattiroli

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica
Università di Firenze
SOD Riabilitazione Cardiologica
Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

Pierluigi Temporelli

Divisione di Cardiologia Riabilitativa
Istituti Clinici Scientifici Maugeri, IRCCS
Istituto Scientifico di Gattico-Veruno (NO)

[VAI AL CORSO](#)



La gestione delle Sindromi Coronariche Croniche secondo le nuove linee guida ESC 2019: luci e ombre

Programma

1. Linee guida ESC 2019: dalla CIC/SCAD ai 6 scenari delle Sindromi Coronariche Croniche	3
Perché modificare la definizione della patologia?	3
I sei scenari clinici più comuni delle sindromi coronariche croniche	3
2. Sei anni dopo: dall'assenza di sostanziali nuove evidenze nella ricerca scientifica alle novità delle attuali linee guida	4
3. Natura sindromica della cardiopatia ischemica cronica	5
Ischemia: malattia o sindrome?	6
4. Dalla scarsa attenzione alla sistematica rilevazione dei sintomi (molteplici e talora sfumati)	7
5. Cardiopatia ischemica e malattia coronarica non sono sinonimi	7
L'ischemia miocardica da malattia a sindrome	9
Stimolare i cambiamenti nella pratica cardiologica	9
6. Soggetti con sospetta cardiopatia ischemica allo screening: ricerca dell'ischemia versus valutazione dell'anatomia coronarica	10
Approccio diagnostico ai pazienti con dispnea e/o angina e sospetta malattia coronarica	10
Probabilità clinica e probabilità pre-test di malattia ostruttiva	10
7. Angina vasospastica o microvascolare: uno scenario clinico di presentazione della cardiopatia ischemica o una delle sue molteplici cause?	11
L'angina microvascolare (MVA)	12
8. Linee guida ESC 2019: l'approccio terapeutico nel paziente sintomatico, più ombre che luci	15
La terapia medica: da un approccio gerarchico a un approccio su misura nella terapia farmacologica	15
Bibliografia	16

1. Linee guida ESC 2019: dalla CIC/SCAD ai 6 scenari delle Sindromi Coronariche Croniche

Perché modificare la definizione della patologia?

Il passaggio a questa nuova terminologia è stato deciso per sottolineare che la malattia è tutt'altro che stabile, e che richiede approcci differenti nei differenti momenti. La malattia aterosclerotica coronarica può avere lunghi periodi di stabilità, ma può evolvere e quindi diventare instabile in qualsiasi momento, in genere a causa di un evento trombotico acuto causato dalla rottura o dall'erosione della placca. Tuttavia la malattia è cronica, molto spesso progressiva, anche in periodi clinicamente silenti. Si può e si deve quindi intervenire sulla malattia stessa, per impedire che progredisca e prevenire gli eventi che potrebbero presentarsi.

Nella storia naturale delle SCC intervengono molteplici fattori che possono determinare differenti scenari: rischio più elevato con fattori di rischio non sufficientemente controllati, modificazioni dello stile di vita e/o terapia medica non ottimali, vasta area a rischio di ischemia miocardica; rischio meno elevato con fattori di rischio controllati in modo ottimale, modificazioni adeguate dello stile di vita, terapia di prevenzione secondaria ottimizzata (es. aspirina, statine, ACE inibitori) e rivascolarizzazione appropriata.

I sei scenari clinici più comuni delle sindromi coronariche croniche

Le linee guida ESC 2019 per la diagnosi e la gestione delle sindromi coronariche croniche hanno individuato i sei scenari di più comune riscontro nella pratica clinica, che rispecchiano la natura eterogenea delle SCC, ciascuno definito da una serie di specifici aspetti diagnostici e terapeutici (figura 1). Tutti questi scenari sono classificati come sindrome coronarica cronica ma comportano rischi differenti di eventi cardiovascolari futuri (morte o infarto miocardico), e tale rischio può cambiare nel tempo. Ad esempio, lo sviluppo di una sindrome coronarica acuta può destabilizzare acutamente ciascuna di queste condizioni cliniche.

Il rischio può aumentare come conseguenza di fattori di rischio cardiovascolare non controllati a sufficienza, di modificazioni non ottimali dello stile di vita e/o della terapia medica, o di una rivascolarizzazione non riuscita. Al contrario, il rischio può diminuire come conseguenza di una appropriata prevenzione secondaria e di una rivascolarizzazione ben riuscita.

Fig. 1. I sei scenari di sindrome coronarica cronica di comune riscontro in ambulatorio



2. Sei anni dopo: dall'assenza di sostanziali nuove evidenze nella ricerca scientifica alle novità delle attuali linee guida

Le nuove linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) sulla cardiopatia ischemica cronica, presentate in settembre 2019, sostituiscono la precedente edizione del 2013. Nei sei anni intercorsi fra le precedenti e le attuali linee guida la ricerca scientifica non ha prodotto sostanziali nuove evidenze. Le linee guida 2013, anche se contraddittorie per molti aspetti, avevano segnato una svolta epocale nell'interpretazione della cardiopatia ischemica cronica, in quanto per la prima volta nella sua patogenesi furono considerati non solo restringimenti coronarici aterosclerotici, ma anche disfunzione microvascolare e vasospasmo coronarico.

Secondo le linee guida 2019, le “sindromi coronariche croniche” sono definite dalle diverse fasi evolutive della malattia coronarica, introducendo questo nuovo termine – a rimpiazzare lo storico “stable coronary artery disease” (SCAD) – che appare di fatto la novità più rilevante delle attuali linee guida ESC. La terminologia impiegata è suffragata da un concetto unificante che riguarda la frequente evolutività della malattia, che è una condizione cronica ma dinamica con possibili frequenti riacutizzazioni ed il cui corso può essere efficacemente controllato da misure di prevenzione secondaria o dal trattamento medico o dalla rivascolarizzazione.

Sono state molte le reazioni negative della comunità scientifica a questo documento, sia per la scelta della denominazione che per le numerose novità – non sempre condivise – introdotte riguardo ad alcuni aspetti della diagnosi e del trattamento.

Punti chiave

- La sindrome coronarica cronica (SCC) nelle nuove linee guida abbraccia 6 possibili scenari clinici
- L'iter diagnostico deve seguire 6 step con un rilevante peso attribuito alla scelta della metodica diagnostica che dipende soprattutto dalla probabilità di malattia presente
- La dispnea entra a pieno diritto tra i sintomi che possono suggerire una malattia coronarica
- Il test da sforzo perde notevole importanza per la diagnosi di malattia coronarica ostruttiva
- La TC coronarica riceve una grande attenzione soprattutto nei pazienti con bassa/intermedio-bassa probabilità di malattia
- Il trattamento di rivascolarizzazione deve essere preceduto da una attenta valutazione prognostica.

3. Natura sindromica della cardiopatia ischemica cronica

La natura sindromica della cardiopatia ischemica cronica, per la patogenesi multifattoriale e per la multiforme espressività clinica, è nota da decenni. Purtroppo, con il termine “sindromi coronariche croniche” viene perpetuato lo storico equivoco che confonde la cardiopatia ischemica con una delle sue cause, cioè la malattia coronarica (“coronary artery disease”, CAD).

Presumibilmente, la task force delle linee guida ha scelto “sindrome coronarica cronica” perché riteneva che la fase stabile della malattia aterosclerotica delle arterie coronarie dovesse essere distinta più chiaramente dalle sindromi coronariche acute (per le quali esistono altre linee guida ESC). La malattia è caratterizzata da fasi stabili e fasi instabili, e in base a questo presupposto è stata denominata “sindrome coronarica cronica”.

Ovviamente, per scopi prognostici bisogna considerare separatamente le fasi di instabilità e stabilità. Quindi, quando si selezionano coorti per studi randomizzati o registri che si occupano di situazioni CAD stabili sono accuratamente esclusi casi di instabilità coronarica, come IM negli ultimi 1-3 mesi, rivascolarizzazione coronarica negli ultimi 3 mesi, ospedalizzazione per malattie cardiovascolari nei 3 mesi precedenti o rivascolarizzazione pianificata.

Pertanto, sarebbe stato meglio cambiare l'attuale termine “sindromi coronariche acute” in “sindromi coronariche instabili”, chiamando le fasi rimanenti “sindromi coronariche stabili” invece di lasciare il termine “sindromi coronariche acute” e scegliere “croniche” per fasi stabili di questa patologia. Il termine “sindrome coronarica cronica” avrebbe potuto essere una definizione più appropriata per la malattia nel suo intero decorso.

Ischemia: malattia o sindrome?

La comprensione dell'ischemia miocardica è cambiata radicalmente negli ultimi anni. Da un concetto interamente incentrato sulle ostruzioni aterosclerotiche coronariche si passa a un modello complesso, dinamico e multifattoriale.

Mentre il termine “sindrome” connota un disturbo più ampio, che potenzialmente abbraccia molte cause patogenetiche di angina e ischemia, le nuove linee guida continuano a poggiare sulla valutazione sia non invasiva sia angiografica della CAD epicardica ostruttiva come principale guida del processo decisionale e del trattamento, che sono anche fortemente influenzati dalla rimozione della stenosi, sia per via percutanea che chirurgica. Di conseguenza, una classificazione binaria più accurata e inclusiva che si concentri sulle manifestazioni acute e croniche dell'ischemia miocardica (comprese le cause non epicardiche) sembrerebbe preferibile alla tradizionale tassonomia “coronarico-centrica” di SCA e SCC.

Sembra quindi logico che una classificazione fisiologicamente più fondata consista nel considerare l'ischemia miocardica come il “centro dell'universo diagnostico e terapeutico”. Ciò consentirebbe l'introduzione di una nomenclatura più corretta in senso fisiopatologico, centrata su sindromi ischemiche miocardiche acute e croniche (o non acute) che includano meccanismi patogenetici sia coronarici che non coronarici, compresa l'ischemia asintomatica (o silente).

In sintesi, l'ischemia miocardica è una manifestazione molto importante della malattia coronarica e l'angina è un disturbo clinico comune che affligge milioni di pazienti in tutto il mondo. Sono necessari un maggiore apprezzamento delle molteplici cause di ischemia miocardica, oltre la CAD epicardica ostruttiva, e un rinnovato riconoscimento del fatto che oggi disponiamo di abbondanti dati derivanti da più studi randomizzati contemporanei con outcome clinici robusti che non sono riusciti a dimostrare una riduzione del tasso di eventi con una strategia invasiva di rivascolarizzazione rispetto alla sola OMT nelle sindromi ischemiche miocardiche non acute.

Chiaramente l'angina e l'ischemia hanno molte cause e sia la valutazione che il trattamento devono essere adattati al singolo paziente, ma un importante principio-guida è che il processo decisionale terapeutico del cardiologo dovrebbe essere informato dalle convincenti evidenze scientifiche derivate da studi precedenti e ora anche dallo studio ISCHEMIA (che sarà oggetto del secondo corso ECM FAD di questa collana).

4. Dalla scarsa attenzione alla sistematica rilevazione dei sintomi (molteplici e talora sfumati)

Le linee guida ESC 2019 presentano un capitolo sui pazienti con diagnosi di vecchia data di sindromi coronariche croniche, in cui raccomandano una valutazione periodica del rischio individuale del paziente. La rivalutazione annuale è importante per catturare le modificazioni del rischio associate a nuove comorbidità che potrebbero essersi sviluppate nel frattempo. I pazienti ad alto rischio (e in misura minore anche quelli a rischio intermedio) potrebbero avere bisogno di terapie aggiuntive e controlli più frequenti.

Inoltre, è necessario compiere ogni sforzo per aiutare il paziente a modificare lo stile di vita: smettere di fumare, seguire una alimentazione adeguata, fare regolare attività fisica. È importante inoltre esaurire tutte le possibilità terapeutiche per abbassare al massimo il colesterolo LDL e aggiungere nuovi farmaci antidiabetici, se appropriato (figura 2).

L'identificazione del paziente sintomatico è in ogni caso fondamentale, sia per la prognosi che per la qualità della vita, proprio nei soggetti sintomatici che non hanno indicazione o hanno controindicazioni, alla rivascolarizzazione. Si tratta in questo caso dei soggetti che le Linee Guida considerano marginalmente, ma che invece rappresentano una ampia quota dei "cronici". E non solo l'angina tipica, ma vanno ricercati anche i sintomi atipici che aumentano al crescere dell'età e che sono meno frequentemente riconosciuti dal medico e quindi meno trattati con farmaci antianginosi, considerando che un sintomo tipico, come l'angina o la dispnea da sforzo, porta il paziente ad autolimitare la propria attività per evitare il sintomo stesso.

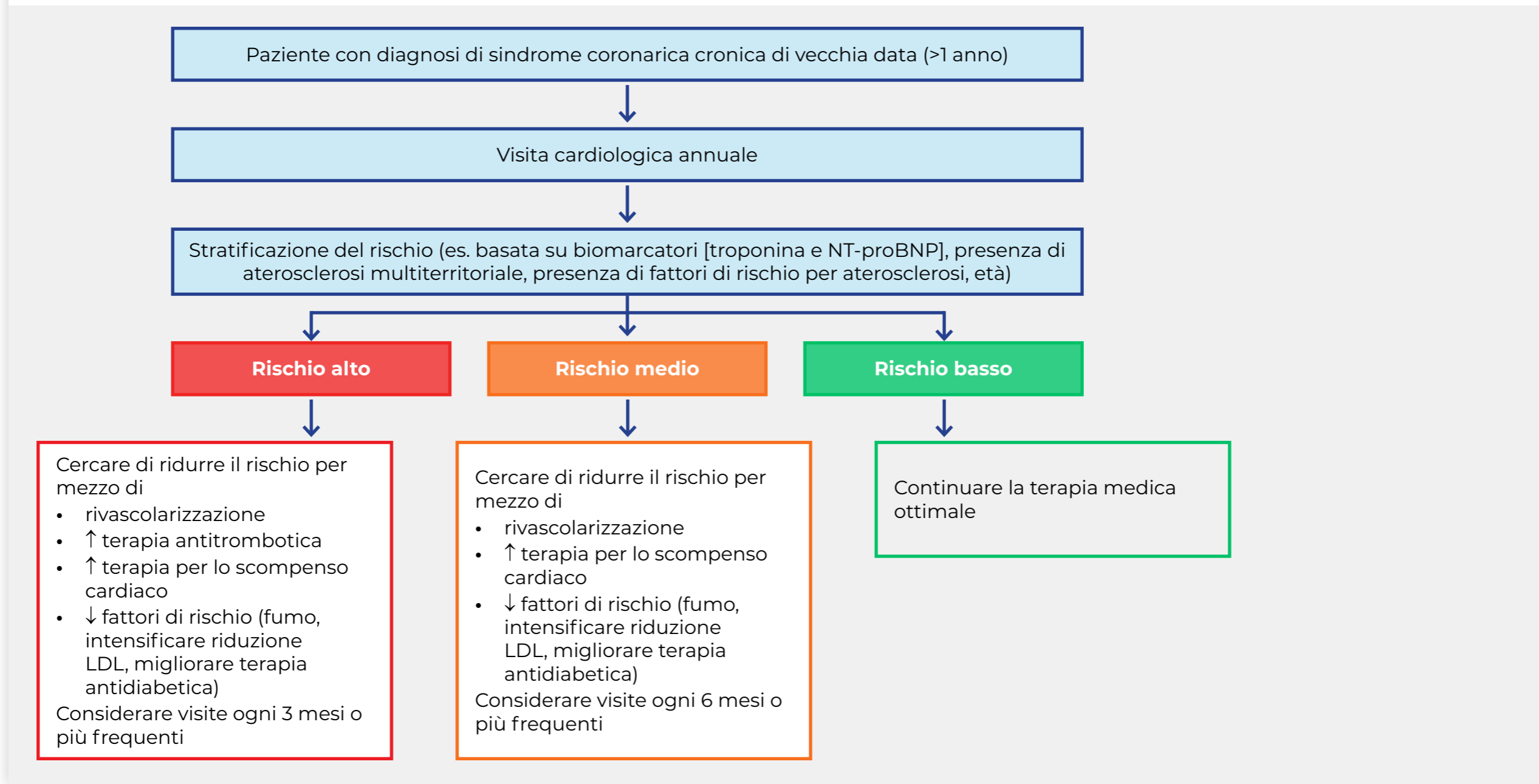
5. Cardiopatia ischemica e malattia coronarica non sono sinonimi

Le attuali linee guida dedicano particolare attenzione al ruolo della CCTA (tomografia computerizzata cardiaca o TC cardiaca o TC coronarografica o angio TAC coronarica), sia dal punto di vista diagnostico, sia per il suo ruolo predittivo, non solo in caso di coronaropatia ostruttiva, ma anche per la possibilità di intercettare i pazienti con aterosclerosi subclinica. Viene in particolare sottolineato l'ottimo potere della CCTA di escludere una coronaropatia, superiore ad altri test non invasivi, conservando una ottima capacità di accertare la CAD.

Purtroppo, nessuna analisi critica tratta della profonda differenza fra i test funzionali, rivolti alla ricerca di ischemia e quindi alla diagnosi di cardiopatia ischemica, rispetto ai test anatomici, rivolti alla diagnosi di malattia coronarica. Quest'ultima, come è noto, è presente solo nel 40-70% dei pazienti con cardiopatia ischemica accertata e in una percentuale simile di soggetti senza ischemia documentabile, ed è assente nel 30-50% dei pazienti con ischemia documentabile. Solo brevemente viene asserito nelle linee guida che l'imaging funzionale per la ricerca di ischemia è raccomandato se la CCTA ha evidenziato una coronaropatia di incerto significato funzionale o ha fornito risultati non diagnostici.

Noi però ci chiediamo come possa una coronaropatia avere di per sé un significato funzionale certo o incerto, se si ricorda che nell'uomo la severità delle stenosi coronariche ha una correlazione imprevedibile con la limitazione del flusso coronarico.

Fig. 2. Stratificazione del rischio nei pazienti stabili con sindrome coronarica cronica di lunga durata



L'ischemia miocardica da malattia a sindrome

Numerosi studi hanno riportato l'associazione incostante tra ostruzioni aterosclerotiche e angina tipica e/o ischemia miocardica documentata. Secondo le linee guida ESC 2019 sulle sindromi coronariche croniche, la probabilità pre-test di malattia coronarica ostruttiva è del 32% negli uomini e del 13% nelle donne con angina tipica di età compresa tra 50 e 59 anni. Sulla base di questi dati possiamo concludere che le lesioni aterosclerotiche ostruttive, lungi dall'essere costantemente associate a ischemia miocardica, sono di fatto assenti in più della metà dei pazienti che presentano angina tipica e/o ischemia miocardica.

La natura complessa e dinamica dell'ischemia miocardica deve essere ulteriormente sottolineata. I meccanismi fisiopatologici interagiscono attraverso intricati percorsi di feedback e probabilmente in modo specifico per ciascun paziente. Ad esempio, la disfunzione microvascolare e l'infiammazione possono interagire in alcuni pazienti, ma non in tutti. Allo stesso modo, è probabile che l'effetto della disfunzione endoteliale sul microcircolo coronarico sia complesso e variabile a seconda del sesso, mentre è probabile che lo spasmo coronarico sia modulato dalla funzione endoteliale, dall'infiammazione e da componenti del citoscheletro.

In una strategia diagnostica "ischemia-centered", la riproduzione di sintomi tipici o di alterazioni diagnostiche transitorie dell'ECG o di disfunzioni della parete regionale o di anomalie della perfusione dovrebbero essere accettate come evidenze di ischemia miocardica, a prescindere dall'anatomia coronarica e anche se il meccanismo precipitante non è identificato chiaramente.

Un elenco dei meccanismi proposti come cause di ischemia miocardica comprende quelli percepiti come certi (disfunzione microvascolare, spasmo, stenosi), probabili (disfunzione endoteliale, disfunzione piastrinica, microembolizzazione) o possibili (trasporto di ossigeno, substrati energetici, disfunzione mitocondriale, origine aberrante). Si suppone che questi meccanismi possano precipitare l'angina e/o l'ischemia in modo isolato o in combinazione.

Stimolare i cambiamenti nella pratica cardiologica

Nella pratica cardiologica è necessario stimolare dei cambiamenti che siano coerenti con la natura multifattoriale delle sindromi ischemiche miocardiche. L'evidenza disponibile incoraggia fortemente a migrare dalla monolitica "malattia" coronarica cronica al costrutto più ampio e più inclusivo di "sindromi ischemiche miocardiche" che riconosce l'importanza di molte cause sottostanti.

Ci si aspetta che questa nuova percezione dell'ischemia miocardica come condizione multifattoriale ridimensioni il ruolo della stenosi coronarica e ponga maggiore attenzione sui meccanismi alternativi dell'ischemia, tra cui spasmo epicardico, disfunzione microvascolare coronarica e alterazioni nel metabolismo energetico cardiaco.

Pertanto la medicina cardiologica dovrebbe riorientare il pensiero lontano da un modello di ostruzioni coronariche epicardiche flusso-limitanti come conditio sine qua non dell'angina e dell'ischemia, e abbracciare un paradigma più completo che include altri meccanismi causali dell'ischemia.

6. Soggetti con sospetta cardiopatia ischemica allo screening: ricerca dell'ischemia versus valutazione dell'anatomia coronarica

Approccio diagnostico ai pazienti con dispnea e/o angina e sospetta malattia coronarica

L'approccio generale al paziente con sospetta una sindrome coronarica cronica comprende 6 step.

STEP 1. Il primo passo è la raccolta di una anamnesi accurata e la valutazione di segni e sintomi per identificare i pazienti con un possibile quadro di angina instabile o altre forme di sindrome coronarica acuta.

STEP 2. Nei pazienti che non presentano angina instabile o altre forme di SCA, il secondo passaggio riguarda la raccolta di informazioni circa le condizioni generali e la qualità della vita del paziente, insieme alla valutazione delle comorbidità che potrebbero condizionare le decisioni sul trattamento.

STEP 3. Il terzo passo comprende l'esame fisico e strumentale con ecocardiogramma e la valutazione dei principali esami di laboratorio per identificare i pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, che devono seguire un percorso specifico.

STEP 4. Al quarto step deve essere valutata la probabilità di malattia coronarica ostruttiva e sulla base di questa probabilità deve essere scelto il test più appropriato.

STEP 5. Il quinto gradino è rappresentato appunto dalla scelta del test diagnostico più appropriato da impiegare (questa parte è stata molto modificata nelle attuali linee guida e costituisce un passaggio particolarmente delicato ed importante).

STEP 6. Infine nel sesto step, una volta identificata la malattia ostruttiva e il rischio di eventi correlato, occorre instaurare prontamente le misure necessarie per i corretti stili di vita, la terapia medica necessaria e pianificare l'eventuale rivascolarizzazione.

Probabilità clinica e probabilità pre-test di malattia ostruttiva

Il passaggio sicuramente più importante ed interessante di queste linee guida è quello che riguarda la valutazione della probabilità di malattia coronarica ostruttiva (STEP 4).

A tale scopo le linee guida invitano a valutare la probabilità pre-test di malattia (PTP) e la probabilità clinica di malattia coronarica (CL-CAD). Le due dimensioni sono differenti. La prima è basata solo sul sesso, età e qualità dei sintomi; quindi tiene conto solo di alcune dimensioni della probabilità. La seconda aggiunge elementi quali i fattori di rischio, le alterazioni ECG o strumentali (eco/TC, etc.) che agiscono da potenziali amplificatori della probabilità pre-test di malattia e dunque possono o meno aggiungere una probabilità ulteriore alla PTP. Questa invece si può derivare dalle tabelle di Diamond e Forrester più volte riviste negli ultimi anni. Infatti la PTP nel corso degli anni è significativamente diminuita. Poiché la maggior parte dei pazienti possiede una probabilità pre-test di malattia ostruttiva intermedia, l'aggiunta di CL-CAD può essere di grande ausilio nello scegliere il test più adatto al paziente.

Sintesi delle nuove raccomandazioni

- Si raccomanda che il test iniziale per la diagnosi di CAD in pazienti sintomatici in cui non è possibile escludere CAD ostruttiva sulla base della sola valutazione clinica sia l'imaging funzionale non invasivo o l'angiografia coronarica con tomografia computerizzata (CTA). Se la CTA coronarica rivela CAD di significato funzionale incerto o non è diagnostica, si raccomanda l'imaging funzionale per la ricerca di ischemia miocardica.
- La scelta del test diagnostico non invasivo iniziale si basa sulla probabilità clinica di CAD nonché su altre caratteristiche del paziente che influenzano le prestazioni del test, l'esperienza locale e la disponibilità dei test.
- L'angiografia invasiva è raccomandata come test alternativo per diagnosticare la CAD in pazienti con un'elevata probabilità clinica e sintomi gravi refrattari alla terapia medica, o angina tipica a un basso livello di esercizio e valutazione clinica che indica un alto rischio di eventi. La valutazione funzionale invasiva deve essere disponibile e utilizzata per valutare le stenosi prima della rivascolarizzazione, a meno che le stenosi non siano di grado molto alto (stenosi di diametro >90%).
- Considerare l'uso di angiografia coronarica invasiva con la disponibilità di valutazione funzionale invasiva per confermare la diagnosi di CAD in pazienti con una diagnosi incerta su test non invasivi.
- Considerare la CTA coronarica come alternativa all'angiografia invasiva se un altro test non invasivo è equivoco o non diagnostico. Tuttavia, la CTA coronarica non è raccomandata in caso di calcificazioni coronariche estese, frequenza cardiaca irregolare, obesità significativa, incapacità di cooperare trattenendo il respiro o qualsiasi altra condizione che renderebbe improbabile una buona qualità dell'immagine.
- Durante lo screening per CAD in pazienti asintomatici, la valutazione ecografica dello spessore intima-media carotideo (IMT) non è raccomandato per la valutazione del rischio cardiovascolare (CV).

7. Angina vasospastica o microvascolare: uno scenario clinico di presentazione della cardiopatia ischemica o una delle sue molteplici cause?

Le linee guida ESC 2019 propongono, come si è visto, sei scenari clinici di classificazione delle SCC, tra cui il penultimo "5) pazienti con angina e sospetta malattia vasospastica o microvascolare" merita ulteriore disamina. Infatti l'angina vasospastica o microvascolare non è uno scenario clinico particolare di presentazione della cardiopatia ischemica, ma una delle molteplici cause della malattia, spesso indistinguibile dalla classica forma sostenuta da coronaropatia ostruttiva. È chiaro pertanto che la focalizzazione del documento sulla coronaropatia invece che sulla ischemia cardiaca ha delle conseguenze inevitabili sulla interpretazione fisiopatologica, diagnostica, prognostica e terapeutica.

Secondo le linee guida, nei pazienti in cui si sospetta una CAD, ma che hanno una probabilità clinica molto bassa ($\leq 5\%$), si devono escludere altre cause cardiache di dolore toracico e modificare i fattori di rischio cardiovascolare, sulla base di una valutazione del punteggio di rischio. Nei pazienti con attacchi ripetuti e non provocati di sintomi anginosi principalmente a riposo, l'angina vasospastica deve essere considerata, diagnosticata e trattata in modo appropriato.

L'angina microvascolare (MVA)

Oltre il 40% dei pazienti con sintomi anginosi indicativi di malattia coronarica ostruttiva presentano arterie coronarie normali all'angiografia. I sintomi sono secondari a una disfunzione del microcircolo coronarico, da cui il termine angina microvascolare (MVA).

L'angina microvascolare potrebbe essere secondaria a disfunzione funzionale/strutturale del microcircolo coronarico che si verifica in contesti di malattie cardiache specifiche (ad es. cardiomiopatia) o condizioni sistemiche (ad es. malattie del collagene), ed è definita come MVA secondaria. In molte altre occasioni l'angina microvascolare deriva da una disfunzione microvascolare coronarica specifica e isolata, e di conseguenza è definita come MVA primaria. La presentazione clinica della MVA primaria è definita dalla triade:

1. dolore toracico (angina), principalmente sotto sforzo (a volte anche a riposo);
2. alterazioni ischemiche dell'ECG (sottoslivellamento del tratto ST) durante un test da sforzo o altri test non invasivi per la ricerca di ischemia miocardica inducibile;
3. arterie coronarie epicardiche normali all'angiografia.

Per quanto riguarda la diagnosi sarebbe utile poter differenziare, tra i pazienti con angina da sforzo, quelli con angina microvascolare da quelli con malattia coronarica ostruttiva basandosi solo su informazioni cliniche e test non invasivi, evitando così il rischio e i costi dell'angiografia coronarica. Alcune caratteristiche del dolore anginoso potrebbero indirizzare la diagnosi verso l'angina microvascolare. In particolare, sono tipici la durata prolungata del dolore dopo lo sforzo e un effetto erratico dei nitrati sublinguali; ogni volta che questo si verifica, in particolare nelle donne, c'è una forte possibilità di un'origine microvascolare dei sintomi.

La necessaria standardizzazione dei criteri diagnostici per i sintomi ischemici dovuti a disfunzione microvascolare coronarica (CMD) in pazienti che presentano dolore toracico anginoso compatibile con "angina microvascolare" è stata concordata dal Gruppo internazionale COVADIS (Coronary Vasomotion Disorders International Study).

La tabella seguente mostra i criteri clinici concordati per la diagnosi di MVA, che si distingue in MVA certa, diagnosticata solo se sono presenti tutti e quattro i criteri, e MVA sospetta, diagnosticata se sono presenti sintomi di ischemia (criteri 1), senza alcuna malattia coronarica ostruttiva (criteri 2), ma soltanto (a) evidenza oggettiva di ischemia miocardica (criteri 3) o soltanto (b) evidenza di compromissione della funzione microvascolare coronarica (criteri 4).

Fig. 3. Criteri clinici per sospettare angina microvascolare (MVA)

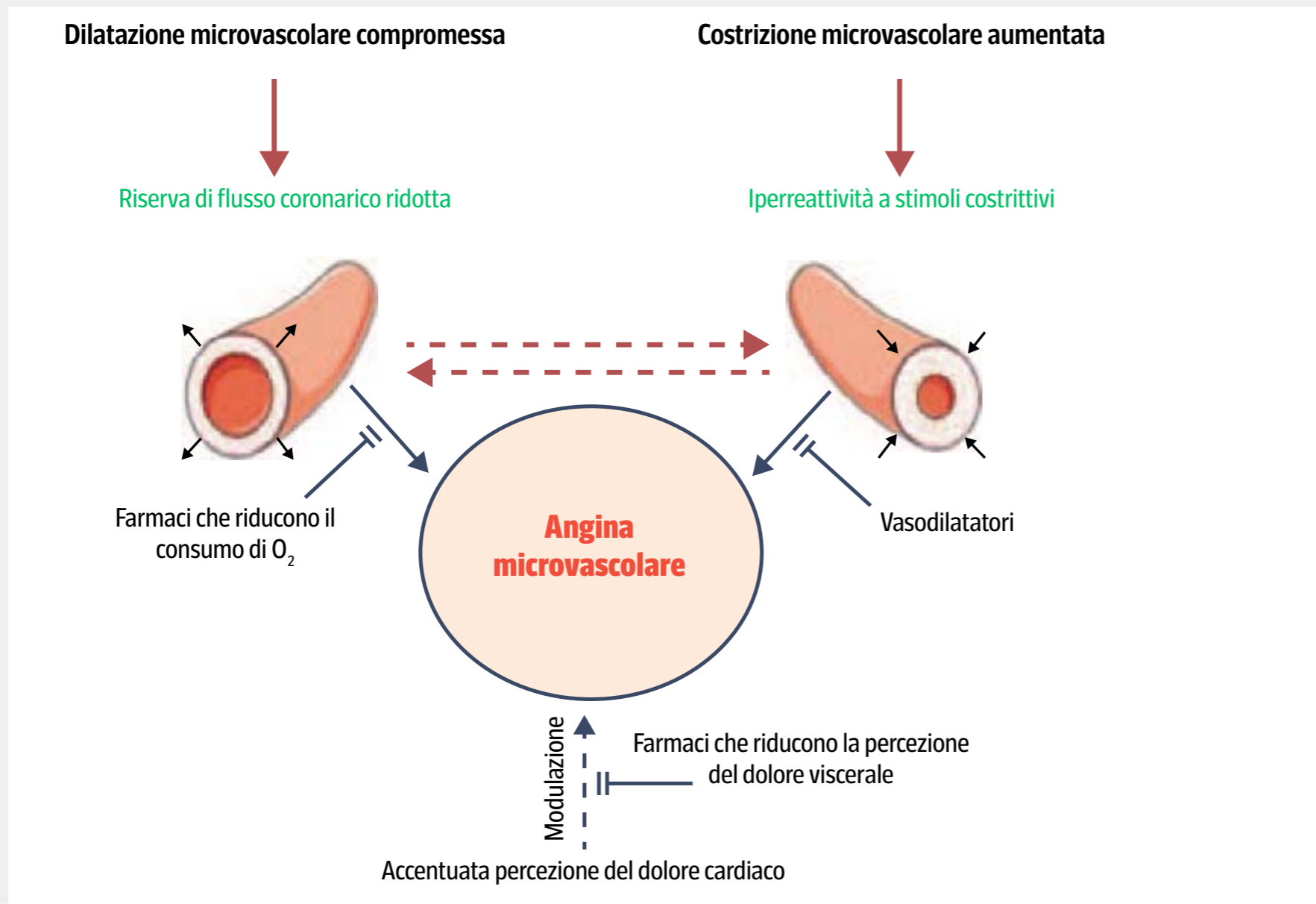
1. Sintomi di ischemia miocardica
 - a. Angina da sforzo e/o a riposo
 - b. Equivalenti dell'angina (p.es. fiato corto)
2. Assenza di CAD ostruttiva (riduzione del diametro <50% o FFR >0,80) alla:
 - a. CTA coronarica
 - b. Angiografia coronarica invasiva
3. Evidenza oggettiva di ischemia miocardica
 - a. Alterazioni ischemiche dell'ECG durante un episodio di dolore toracico
 - b. Dolore toracico indotto da stress e/o alterazioni ischemiche dell'ECG in presenza o assenza di anormale perfusione miocardica transitoria/reversibile e/o anomalia del movimento della parete
4. Evidenza di alterata funzione microvascolare coronarica
 - a. Riserva di flusso coronarico compromessa (valori di cut-off tra $\leq 2,0$ e $\leq 2,5$, a seconda della metodologia usata)
 - b. Spasmo microvascolare coronarico, definito come riproduzione dei sintomi, spostamenti ischemici dell'ECG ma nessuno spasmo epicardico durante il test dell'acetilcolina.
 - c. Indici anomali di resistenza microvascolare coronarica (p.es. IMR >25)
 - d. Fenomeno del flusso coronarico lento, definito come "TIMI frame count" >25

ECG = elettrocardiogramma, CAD = malattia coronarica, CTA = angiografia tomografica computerizzata, FFR = riserva frazionale di flusso, IMR = indice di resistenza microcircolatoria, TIMI = Thrombolysis In Myocardial Infarction.

La prognosi dei pazienti con MVA è riportata come eccellente. Tuttavia il 20% dei pazienti con MVA sperimenta un peggioramento dei sintomi, con episodi di angina più frequenti e prolungati, che a volte avvengono a riposo, e difficili da gestire clinicamente. Di conseguenza, la qualità di vita del paziente ne è influenzata negativamente, rendendo la MVA una condizione significativa da un punto di vista personale, sociale ed economico.

L'approccio terapeutico ai pazienti con MVA dovrebbe essere basato sulla fisiopatologia che porta ai sintomi clinici. Nella figura 4 sono riportati i meccanismi d'azione dei farmaci disponibili per il trattamento della MVA.

Fig. 4. Approccio basato sulla fisiopatologia nel trattamento dei pazienti con angina microvascolare



8. Linee guida ESC 2019: l'approccio terapeutico nel paziente sintomatico, più ombre che luci

La gestione appropriata degli stili di vita e una terapia medica ottimale (OMT) per la prevenzione degli eventi e per il trattamento dell'angina/ischemia continuano ad essere fortemente raccomandati dalle attuali linee guida, così come dalla precedente edizione, in ogni paziente con sospetta cardiopatia ischemica. La rivalutazione della risposta alla terapia è ritenuta obbligatoria nei pazienti sintomatici, prima di ogni decisione sulla rivascolarizzazione.

La terapia medica: da un approccio gerarchico a un approccio su misura nella terapia farmacologica.

Le nuove conoscenze sull'ischemia miocardica richiedono una rivalutazione degli attuali protocolli di trattamento. L'identificazione dei meccanismi che inducono l'ischemia in ciascun paziente appare di fondamentale importanza per un approccio terapeutico personalizzato.

Tuttavia, come le precedenti edizioni, le linee guida ESC 2019 continuano ad adottare una rigida strategia 'per step' nella scelta e nella gestione della terapia antischemica, considerando beta bloccanti o calcioantagonisti i farmaci di prima linea, a cui associare diidropiridine e nitrati long acting in caso di insuccesso (seconda linea), oppure ivabradina, ranolazina o trimetazidina in caso di inefficacia o intolleranza (terza e quarta linea).

Questa strategia denota:

1. nessuna sensibilità finalizzata ad adattare la terapia antianginosa ai molteplici meccanismi ischemici del singolo paziente;
2. nessuna evidenza scientifica che supporti le raccomandazioni delle linee guida, in quanto nessuna evidenza ha mai dimostrato la superiorità di una classe di farmaci antianginosi rispetto ad altri;
3. nessuna considerazione per le molteplici comorbidità dei pazienti con cardiopatia ischemica, che dovrebbero invece condizionare un approccio terapeutico personalizzato, sfruttando le caratteristiche peculiari di ciascun agente farmacologico e le proprietà di associazione.

Gli autori delle linee guida raccomandano per la gestione medica dei pazienti con angina stabile e bassi livelli di pressione arteriosa, l'uso di beta bloccanti a basso dosaggio o calcioantagonisti non diidropiridinici a basso dosaggio come prima linea, mentre come secondo step, in caso di persistenza dei sintomi, nitrati a lunga durata d'azione. Questa strategia graduale è illustrata in una figura ad algoritmo che tutti i medici (cardiologi, medici di base, ecc.) dovrebbero seguire per curare l'angina.

In questo algoritmo ranolazina, trimetazidina e ivabradina – farmaci che non influenzano i livelli pressori – sono raccomandati solo come terzo step, e come raccomandazione IIb-C in una tabella dove ironicamente ranolazina e trimetazidina “potrebbero essere usate come approccio di prima linea nei pazienti con basse FC e PA” (visto che i farmaci suggeriti per i primi due step – beta bloccanti, calcioantagonisti, nitrati – hanno significativi effetti ipotensivizzanti).

La prescrizione di ranolazina, ivabradina o trimetazidina come primo step nei pazienti con SCC sintomatica con bassi valori di PA è effettivamente una scelta auspicabile; allo stesso modo ranolazina potrebbe trovare spazio nei pazienti con frequenza cardiaca contenuta, vista l'assenza di effetto bradicardizzante; ma la task force ESC ha optato per il loro uso solo dopo aver testato altri farmaci antianginosi.

Come riportato da un gruppo di autori europei in una revisione critica (Manolis et al. 2020), le linee guida ESC 2019 riconoscono che il successo della gestione dei sintomi anginosi risiede su una terapia efficace personalizzata sulle caratteristiche del singolo paziente, ma non forniscono alcun consiglio specifico, né chiariscono come utilizzare la farmacoterapia per ottenere questi obiettivi. Dovrebbero essere fornite delle raccomandazioni pratiche aggiuntive per aiutare i medici nella pratica clinica e metterli in grado di gestire meglio i loro pazienti con angina stabile.

Bibliografia

Knuuti J, Wijns W, et al. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal* 2019 Aug 31.

ANMCO REGIONALE – TOSCANA “Guidelines in pills” LG ESC 2019: Sindromi Coronariche Croniche (Diagnosi e Management – parte 1).

Enrico Orsini, Ettore Antoncetti. Le nuove linee guida europee sulla cardiopatia ischemica cronica. Più ombre che luci. *Cardiologia Ambulatoriale* 2019;3:161-163.

Sorbets E, et al. Long-term outcomes of chronic coronary syndrome worldwide: insights from the international CLARIFY registry. *European Heart Journal* 2020;41:347–355.

Ong P, Sechtem U. How should we manage risks associated with chronic coronary syndromes? *European Heart Journal* 2020;41:356–358.

Marzilli M. How was myocardial ischemia promoted from disease to syndrome? *Heart Metab.* 2020;81:3-6.

Marzilli M, et al. Myocardial ischemia: From disease to syndrome. *International Journal of Cardiology* 2020;314:32-35.

Boden WE. Is ischemia a disease or syndrome, the cause of angina, and now even a trial? *Heart Metab.* 2020;81:36-39.

Marzilli M, Merz CN, Boden WE, et al. Obstructive coronary atherosclerosis and ischemic heart disease: an elusive link! *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(11):951-956.

Villano A, Lanza GA, Crea F. Microvascular angina: prevalence, pathophysiology and therapy. *J Cardiovasc Med* 2018; 19 (suppl 1):e36–e39.

Guarini G, et al. Pharmacological approaches to coronary microvascular dysfunction. *Pharmacology & Therapeutics* 144 (2014) 283–302.

Ong P, et al. for the Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *International Journal of Cardiology* 2018;250:16–20.

Douglas PS, et al. for the PROMISE Investigators. Outcomes of Anatomical versus Functional Testing for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2015;372:1291-1300.

De Caterina R, et al. What dictates prognosis in myocardial ischemic syndromes: myocardial ischemia or coronary atherosclerosis? *Heart Metab.* 2020;81:23-26.

Kallistratos MS, et al. Beta blockers, calcium channel blockers, and long-acting nitrates for patients with stable angina and low blood pressure levels: should this recommendation be reconsidered? *European Heart Journal* 2020;41:479.

Knuuti J, et al. Anti-ischaemic medication must be adapted to each patient's characteristics and preferences in patients with chronic coronary syndromes. *European Heart Journal* 2020;41:480–481.

Manolis AJ, et al. The ESC 2019 CCS guidelines: Have we left our patients and scientific evidence behind? *European Journal of Internal Medicine* 2020;72:5-8.