



REALWORLD 2

L'ISCHEMIA Trial e l'Optimal Medical Therapy nelle Sindromi Coronariche Croniche

Raffaele De Caterina

Professore Ordinario di Cardiologia
presso Università degli Studi di Pisa

Pasquale Perrone Filardi

Professore Ordinario di Cardiologia
presso Università di Napoli Federico II,
Presidente eletto della Società Italiana di Cardiologia

[VAI AL CORSO](#)



L'ISCHEMIA Trial e l'Optimal Medical Therapy nelle Sindromi Coronariche Croniche

Programma

Ischemia: malattia o sindrome?	3
I reali vantaggi della strategia invasiva in aggiunta alla terapia medica ottimizzata nella prevenzione di eventi cardiovascolari maggiori in pazienti con sindrome coronarica cronica	4
I risultati degli studi ISCHEMIA e ISCHEMIA-CKD	5
L'impatto della rivascolarizzazione sulla QoL	10
La terapia medica ottimale delle sindromi coronariche croniche	13

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.

Gli approcci diagnostici e terapeutici all'ischemia miocardica sono stati tradizionalmente basati sul presupposto che questa condizione sia causata dalla crescita progressiva delle placche aterosclerotiche all'interno delle pareti delle arterie coronarie epicardiche. Questo processo riduce il lume, impedendo un adeguato aumento del flusso sanguigno quando il lavoro cardiaco aumenta, causando quindi ischemia miocardica. Questo modello patogenetico è stato trovato molto attraente dai cardiologi e ampiamente accettato. Le implicazioni cliniche di questo concetto sono che la presenza di una stenosi "significativa" predice in modo affidabile l'ischemia miocardica (mentre la sua assenza mette in dubbio la diagnosi di ischemia) e che la sua rimozione è un trattamento efficace per l'ischemia miocardica.

Le linee guida ESC del 2006 sulla gestione dell'angina pectoris stabile avevano supportato pienamente questo modello affermando che "la causa più comune di ischemia miocardica è la malattia coronarica aterosclerotica", e non considerando affatto "condizioni cardiache rare in assenza di malattia coronarica aterosclerotica ostruttiva". Nel 2013, la revisione delle linee guida ESC sulla gestione della malattia coronarica stabile aveva allungato l'elenco dei meccanismi che possono precipitare l'ischemia miocardica, includendo meccanismi funzionali. Le linee guida ESC 2019 hanno abbandonato il termine "angina stabile", mantenendo il termine "coronarica" e sostituendo la parola malattia con sindrome; pertanto, l'ultima versione delle linee guida è stata rinominata "Linee guida per la diagnosi e la gestione delle sindromi coronariche croniche".

Numerosi studi hanno riportato come incostante l'associazione tra ostruzioni aterosclerotiche e angina tipica e/o ischemia miocardica documentata. Secondo le linee guida ESC 2019, nei pazienti con angina tipica di età compresa tra 50 e 59 anni, la probabilità pre-test di malattia coronarica ostruttiva è del 32% nei pazienti di sesso maschile e del 13% nelle pazienti di sesso femminile. Da cui si può 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. Inoltre, la persistenza dell'angina nel 20-40% dei pazienti dopo la rivascolarizzazione "efficace" suggerisce che altri meccanismi possono contribuire a precipitare l'ischemia miocardica anche nei pazienti con aterosclerosi ostruttiva. La mancanza di una associazione costante tra stenosi coronarica e sindromi ischemiche impone di riconsiderare i criteri attuali per la valutazione della sensibilità e della specificità dei test diagnostici.

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'infiamma-

zione 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 e/o di alterazioni diagnostiche transitorie dell'ECG e/o di disfunzioni della parete regionale e/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. Inoltre, la diagnosi di ischemia miocardica non dovrebbe essere rifiutata a causa di test "negativi" prima di aver considerato se sia stato somministrato uno stress ischemizzante appropriato.

I reali vantaggi della strategia invasiva in aggiunta alla terapia medica ottimizzata nella prevenzione di eventi cardiovascolari maggiori in pazienti con sindrome coronarica cronica

Il trial ISCHEMIA sembra chiudere una *vexata quaestio* aperta da più di quarant'anni, da quando l'angioplastica coronarica è entrata a far parte del ventaglio delle opzioni terapeutiche a disposizione del cardiologo interventista.

L'impiego di una strategia invasiva, basata su un esame angiografico e conseguente rivascolarizzazione, nei pazienti con sindrome coronarica cronica (SCC) stabile è una pratica che si è diffusa tra i cardiologi interventisti – pur in assenza di prove solide che ne dimostrassero la superiorità rispetto ai trattamenti standard – a causa dell'elevata percentuale di successo e il ridotto tasso di complicanze peri-procedurali. Ma questa scelta porta veramente dei vantaggi rispetto alla terapia medica?

Fornire una risposta definitiva a questa domanda era l'obiettivo del trial ISCHEMIA, ma in precedenza altri studi come il COURAGE, il BARI 2D e, più recentemente, il FAME 2 avevano già preso in considerazione la disputa, fallendo – con scelte metodologiche diverse – nel dimostrare un vantaggio dell'opzione invasiva rispetto a quella medica. Sebbene i follow-up di entrambi gli studi COURAGE e BARI 2D abbiano mostrato una maggiore riduzione all'imaging dell'ischemia in seguito alla rivascolarizzazione, in nessuno dei due studi è stato osservato un beneficio in termini di morbilità e mortalità. Rispetto agli studi precedenti, il trial ISCHEMIA si caratterizza per l'elevata numerosità del campione e per l'impianto metodologico utilizzato.

Sulla base dei dati di studi osservazionali, è stato ipotizzato che vi sia un livello di ischemia al di sopra del quale una strategia di rivascolarizzazione potrebbe portare benefici per quanto riguarda gli eventi cardiovascolari. Le ipotesi dello studio ISCHEMIA tentano ora di dimostrare fino a che punto

una strategia guidata dall'angiografia in pazienti con cardiopatia ischemica stabile a rischio più elevato, con ischemia moderata-grave, possa migliorare o meno i risultati clinici. Pertanto, questo importante studio dovrebbe essere di grande interesse per tutta la cardiologia interventistica poiché ISCHEMIA è il primo studio che pone una soglia e una gravità dell'ischemia come fondamenti per la gestione della cardiopatia ischemica stabile. Le potenziali implicazioni sulla 'terapia medica diretta dalle linee guida' (Guideline-Directed Medical Therapy) o sugli interventi guidati angiograficamente sono immense per la comunità che si occupa di imaging di perfusione miocardica e potrebbero fornire una solida base di evidenza per identificare i candidati ottimali per la gestione antischemica intensiva.

I risultati degli studi ISCHEMIA e ISCHEMIA-CKD

I risultati non hanno dimostrato una riduzione incrementale degli eventi attraverso una strategia invasiva di rivascolarizzazione rispetto alla sola terapia medica ottimale.

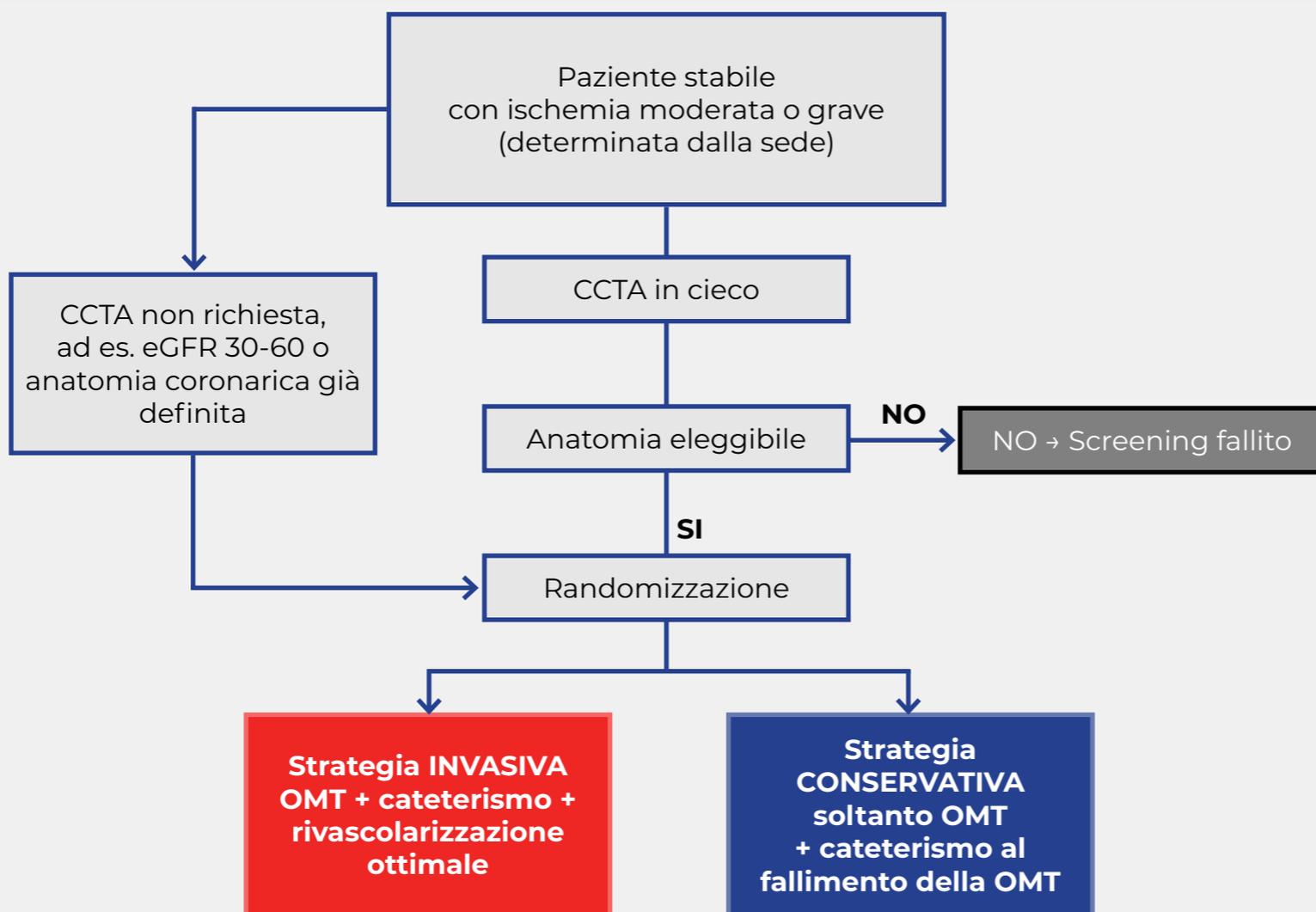
Nonostante i precedenti studi neutri o negativi riguardo la strategia PCI vs OMT in pazienti con CAD stabile, una questione critica per la quale sono mancate le prove fino ad oggi è se un'ischemia miocardica più grave ed estesa sia il driver di esiti cardiovascolari avversi e, come corollario, se una strategia invasiva con rivascolarizzazione miocardica sia superiore alla sola terapia medica ottimale (OMT) in questa coorte di CAD stabile presumibilmente ad alto rischio. Infatti, è stato sostenuto che se la PCI non migliora mortalità/IM e non è in grado di promuovere un sollievo duraturo dall'angina nei pazienti con CAD, come indicavano i risultati dello studio ORBITA, l'intera "ipotesi ischemia-rivascolarizzazione" può essere parimenti messa seriamente in discussione.

I risultati dello studio ISCHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches) hanno testato questa importante ipotesi in pazienti con ischemia miocardica da moderata a grave inducibile al basale, che sono stati randomizzati a una strategia di rivascolarizzazione invasiva, con PCI o intervento di bypass coronarico, più OMT rispetto a una strategia conservativa con la sola OMT, durante un follow-up mediano di 3,2 anni, in cui l'endpoint primario dello studio era un composito di morte cardiovascolare, IM, ospedalizzazione per SCA o insufficienza cardiaca o morte cardiaca improvvisa. L'endpoint secondario era un composito di morte cardiovascolare o infarto miocardico e qualità della vita angina-correlata.

Il campione di studio finale era composto da 5.179 pazienti con ischemia miocardica moderata o severa, identificata nel 75% dei casi con un test di imaging e nel 25% con un test da sforzo, provenienti da 320 centri distribuiti in 37 Paesi. Rispetto alla popolazione reclutata inizialmente (n=8.518) sono stati esclusi 3.339 pazienti perché risultati, a un esame di angio-TC coronarica, non abbastanza gravi o troppo compromessi. In particolare, 1.350 di questi non avevano un'ischemia moderata o grave e 1.218 non avevano una lesione coronarica significativa, mentre 434 sono risultati affetti da malattia del tronco comune.

I 5.179 pazienti inclusi nello studio sono stati randomizzati – prima dell'angio-TC coronarica, per evitare bias di selezione – per ricevere un trattamento di tipo invasivo o conservativo. I primi sono stati sottoposti a una procedura di rivascolarizzazione in aggiunta alla terapia medica ottimale, mentre i secondi sono stati sottoposti alla sola terapia medica e venivano reindirizzati verso l'opzione interventistica solo in caso di fallimento della strategia conservativa.

Fig. 1. Disegno dell'ISCHEMIA Trial

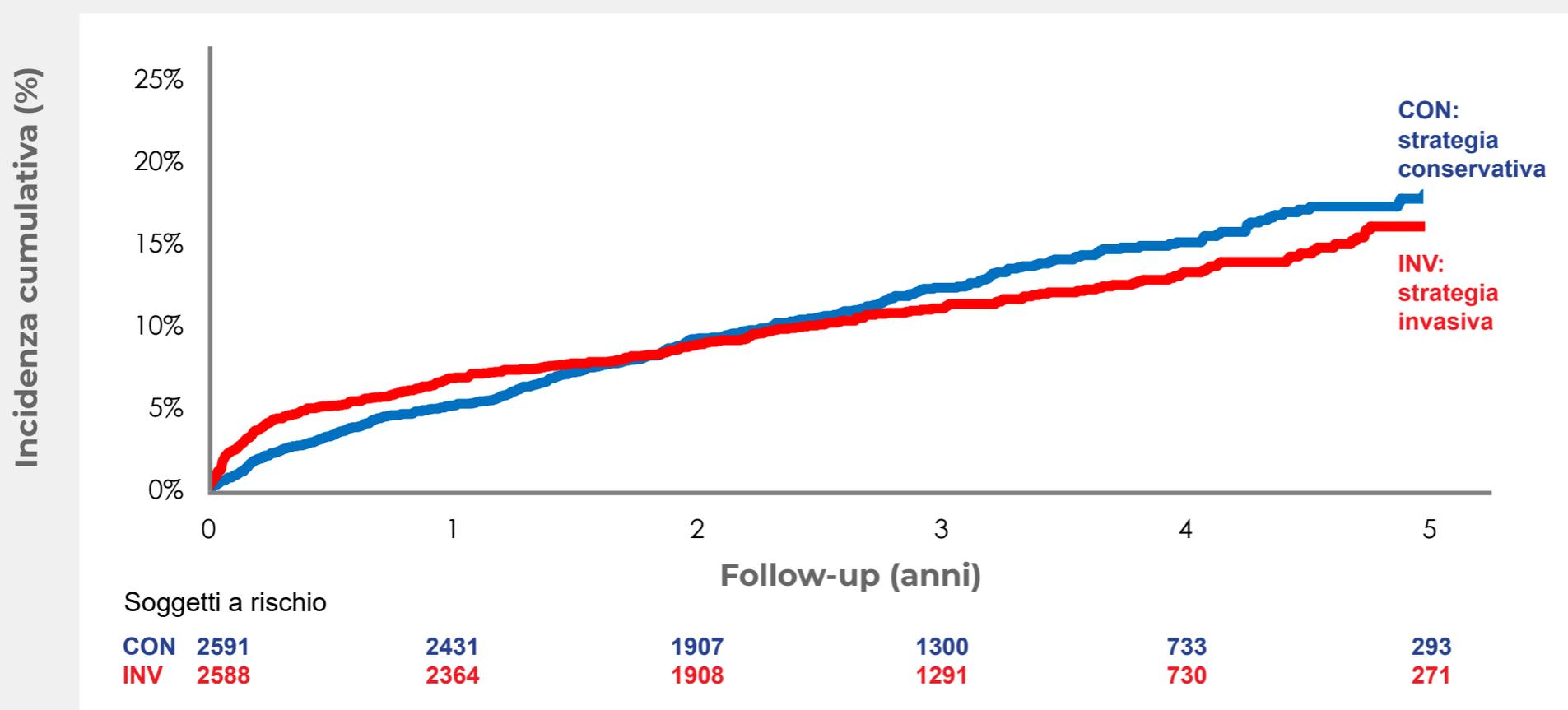


CCTA: angiografia tomografica computerizzata coronarica OMT: terapia medica ottimale

Per quanto riguarda l'endpoint primario, al follow-up medio di 3,2 anni non è emersa alcuna differenza significativa tra i due approcci (adjusted HR: 0,93; IC 95%: 0,80 – 1,08; P=0,34). I risultati relativi alla misura composita mostrano però un andamento particolare, con un eccesso di eventi nel gruppo sottoposto a trattamento invasivo nei primi due anni, legato principalmente all'incidenza di infarti peri-procedurali. Una tendenza, questa, che si attenua progressivamente negli anni successivi, fino ad invertirsi.

Per quanto riguarda l'endpoint secondario, invece, a 6 mesi il tasso di eventi era del 4,8% nel gruppo sottoposto ad angioplastica e del 2,9% in quello sottoposto a terapia medica, mentre a 5 anni era del 14,2% nel primo gruppo e del 16,5% nel secondo. Il numero di decessi, infine, è risultato pari a 145 e 144, rispettivamente. Nessuna di queste differenze è risultata statisticamente significativa.

Fig. 2. Endpoint primario dello studio ISCHEMIA



Endpoint primario composito: morte cardiovascolare, infarto miocardico o ospedalizzazione per angina instabile, scompenso cardiaco o arresto cardiaco rianimato

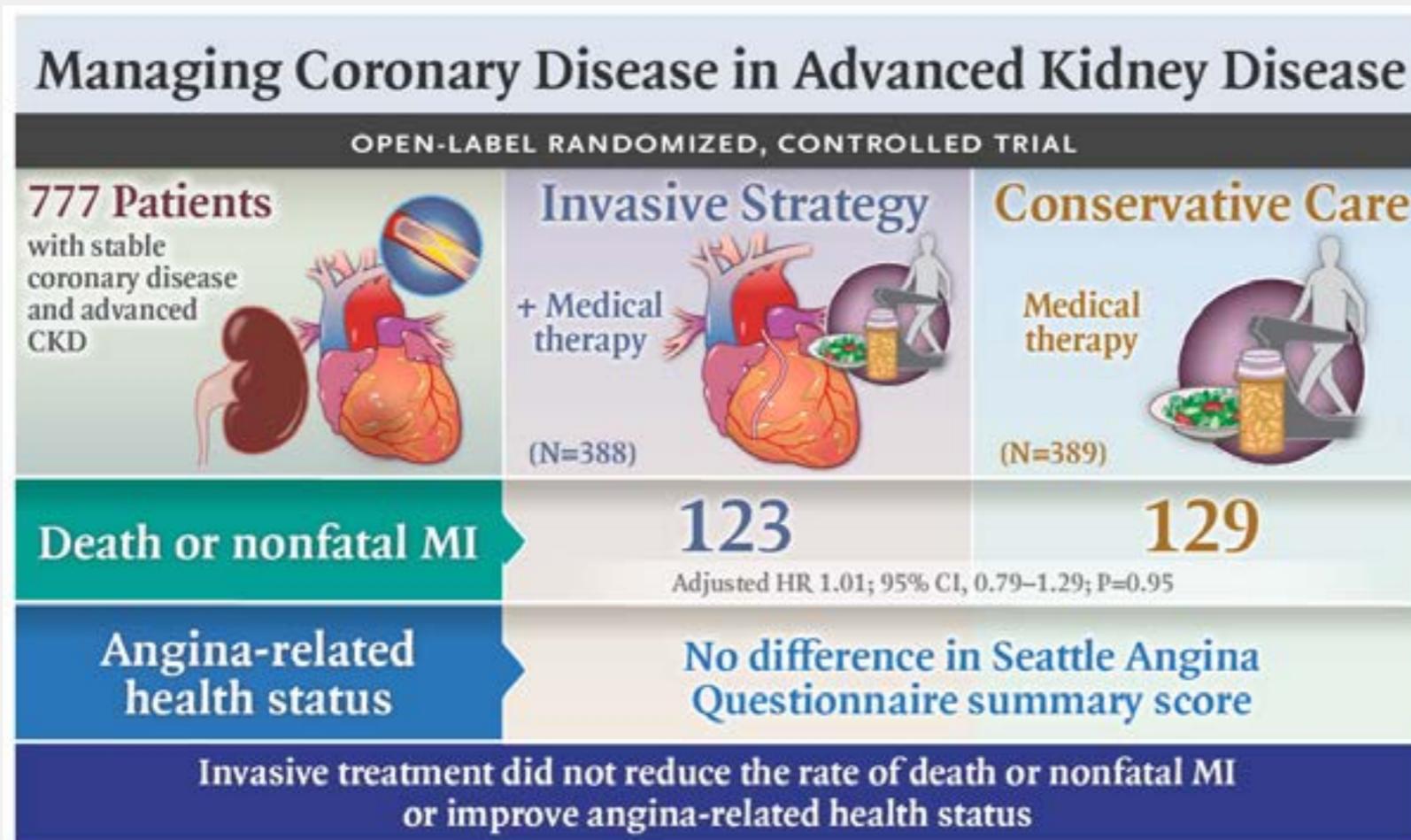
Sia per l'endpoint primario che per quello secondario non vi è stato dunque alcun vantaggio incrementale significativo della strategia invasiva con rivascolarizzazione in aggiunta alla sola OMT. In particolare, a 6 mesi è stato calcolato un rischio precoce assoluto dell'1,9% associato alla strategia invasiva, sia per gli endpoint primari che secondari, con un vantaggio tardivo assoluto del 2,2% che sembrava essere guidato da una riduzione degli IM spontanei. Mentre la riduzione dell'endpoint secondario dell'angina e il miglioramento della qualità della vita, come atteso, sono stati migliorati dalla strategia invasiva, non ci sono state differenze negli endpoint della mortalità per tutte le cause o del vantaggio clinico netto, che includeva l'endpoint primario a cinque componenti più l'ictus.

Lo studio ISCHEMIA-CKD è stato disegnato per svolgersi in parallelo all'ISCHEMIA trial principale allo scopo di determinare la strategia migliore per gestire la cardiopatia ischemica stabile in pazienti con malattia renale cronica avanzata (eGFR <30 o in dialisi) che in precedenza venivano esclusi da questo tipo di studi.

In parallelo, anche lo studio ISCHEMIA-CKD – che ha randomizzato 777 partecipanti con malattia renale cronica avanzata e con ischemia da moderata a grave – ha dimostrato che le procedure cardiache aggiunte all'assunzione di farmaci e ai cambiamenti nello stile di vita non hanno comportato una riduzione del tasso di mortalità o di infarto rispetto ai soli farmaci e cambiamenti dello stile di vita. Lo studio ha anche dimostrato che le procedure cardiache non hanno ridotto i sintomi in modo apprezzabile o migliorato la qualità della vita rispetto ai soli farmaci e cambiamenti dello stile di vita.

In generale, il trial ISCHEMIA conferma quindi come, nei pazienti stabili con ischemia moderata o severa e coronaropatia confermata con angio-TC, la rivascolarizzazione non porti vantaggi in termini di incidenza di nuovi eventi coronarici, fatali e non, rispetto a una terapia medica ottimale supportata da un monitoraggio dei fattori di rischio e da un'adeguata aderenza terapeutica. L'elevato tasso di successo procedurale e la ridotta incidenza di complicanze peri-procedurali associate alla strategia invasiva non dovrebbero quindi ingannare il cardiologo, il quale dovrebbe sempre optare in prima battuta per una strategia conservativa. Non va dimenticato, inoltre, che la scelta di sottoporre il paziente a una procedura di rivascolarizzazione implica una doppia o tripla terapia antitrombotica nel follow up, con un rischio emorragico che può essere, in alcuni casi, molto elevato.

Fig. 3. Sintesi dell'ISCHEMIA-CKD Trial



Sintesi iconografica ('visual abstract') del disegno e dei risultati dello studio ISCHEMIA-CKD, a cura della redazione del *New England Journal of Medicine*. Gestione della coronaropatia nella malattia renale avanzata: il trattamento invasivo non ha ridotto l'incidenza di morte o infarto miocardico non fatale né migliorato le condizioni di salute correlate all'angina.

L'impatto della rivascolarizzazione sulla QoL

Nella popolazione complessiva dello studio ISCHEMIA il gruppo trattato con strategia invasiva ha avuto miglioramenti maggiori nello stato di salute correlato all'angina rispetto al gruppo trattato con strategia conservativa.

Outcome dello stato di salute nell'ISCHEMIA Trial

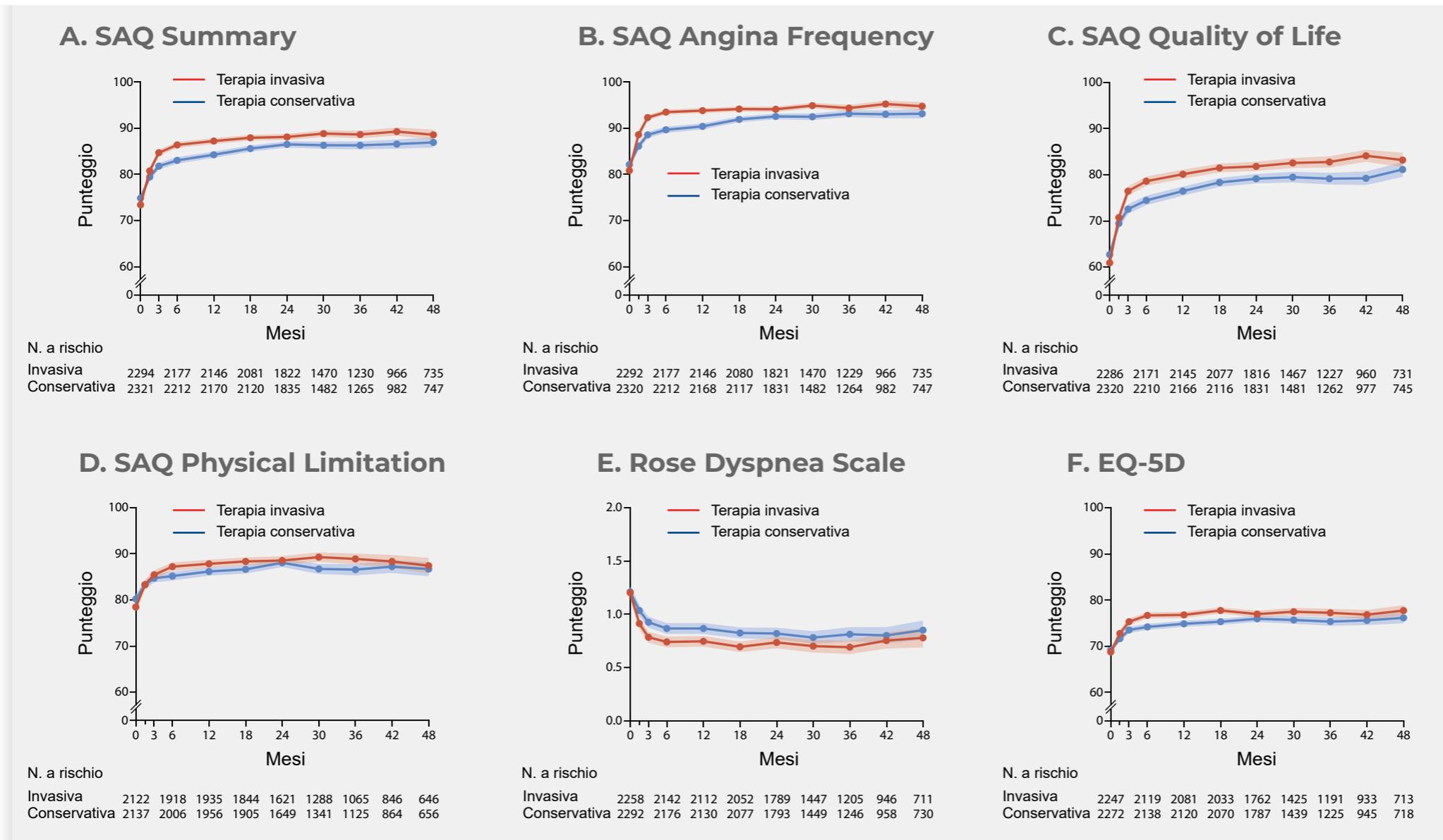
Nello studio ISCHEMIA una strategia invasiva con valutazione angiografica e rivascolarizzazione non ha ridotto gli eventi clinici nei pazienti con cardiopatia ischemica stabile e ischemia moderata o grave. Un obiettivo secondario dello studio era valutare lo stato di salute correlato all'angina in questi pazienti. Per quantificare – come indicatori dello stato di salute – i sintomi, il funzionamento e la qualità della vita dei partecipanti allo studio è stata somministrata una breve indagine prima della randomizzazione, ai mesi 1,5 - 3 - 6 e successivamente ogni 6 mesi fino alla conclusione dello studio. L'indagine includeva il Seattle Angina Questionnaire (SAQ), la Rose Dyspnea Scale e la scala analogica visiva della European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D).

Il SAQ cattura la frequenza dell'angina (punteggio SAQ Angina Frequency) e l'effetto specifico della malattia anginosa sulla funzionalità fisica dei pazienti (punteggio SAQ Physical Limitation) e sulla qualità della vita (punteggio Quality of Life) nelle 4 settimane precedenti; di questi punteggi viene calcolata la media per ottenere il punteggio riepilogativo SAQ, una misura complessiva dello stato di salute specifico della cardiopatia ischemica stabile. La Rose Dyspnea Scale ha quattro item che indicano se i pazienti presentano dispnea con attività diverse (i punteggi vanno da 0 a 4, con punteggi più alti che indicano dispnea con attività più lievi). Sulla scala analogica visiva EQ-5D il paziente valuta la sua salute attuale lungo un continuum da 0, che indica il peggior stato di salute possibile, a 100, che indica il miglior stato di salute possibile.

Sebbene lo stato di salute sia migliorato subito dopo la randomizzazione in entrambi i gruppi di trattamento, questo miglioramento è stato maggiore tra i partecipanti trattati con la strategia invasiva, con una piccola differenza media per l'intera popolazione che è stata mantenuta durante tutto il follow-up. Grandezze simili di beneficio medio sono state osservate per le singole sottoscale SAQ, così come per la Rose Dyspnea Scale e la scala analogica visiva EQ-5D.

Nella popolazione complessiva dello studio con ischemia moderata o grave, che comprendeva un 35% di partecipanti senza angina al basale, i pazienti randomizzati alla strategia invasiva hanno avuto un miglioramento maggiore dello stato di salute correlato all'angina rispetto ai pazienti assegnati alla strategia conservativa. Le modeste differenze medie a favore della strategia invasiva nel gruppo complessivo riflettevano differenze minime nei pazienti asintomatici e differenze maggiori tra i pazienti che avevano avuto angina al basale.

Fig. 4. Punteggi medi sullo stato di salute per un periodo di 4 anni nella popolazione complessiva dello studio ISCHEMIA



Valori medi osservati per i diversi punteggi dalla randomizzazione al mese 48. L'ombreggiatura rappresenta l'IC 95%. Il punteggio SAQ Summary (A), ottenuto dalla media dei punteggi SAQ Angina Frequency (B), SAQ Quality of Life (C) e SAQ Physical Limitation (D) può andare da 0 a 100, dove punteggi più alti indicano uno stato di salute migliore. Sulla Rose Dyspnea Scale (E), il punteggio va da 0 a 4, dove un valore più alto indica l'insorgere di dispnea con attività più leggera. Sulla scala analogico-visiva European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) (F) il punteggio va da 0 a 100, dove valori più alti indicano uno stato di salute migliore.

Outcome dello stato di salute nell'ISCHEMIA-CKD Trial

Nello studio ISCHEMIA-CKD, l'analisi primaria non ha mostrato differenze significative nel rischio di morte o infarto miocardico con angiografia iniziale e rivascolarizzazione più terapia medica basata sulle linee guida (strategia invasiva) rispetto alla sola terapia medica basata sulle linee guida (strategia conservativa) nei partecipanti con cardiopatia ischemica stabile, ischemia moderata o grave e malattia renale cronica avanzata (velocità di filtrazione glomerulare stimata <30 ml al minuto o dialisi).

Un obiettivo secondario dello studio era valutare lo stato di salute correlato all'angina. I pazienti con cardiopatia ischemica stabile e malattia renale cronica avanzata rappresentano una popolazione ad alto rischio e pongono sfide peculiari. Poiché questi pazienti sono stati sistematicamente esclusi dalla maggior parte degli studi clinici sulle strategie di trattamento invasivo, non ci sono prove credibili provenienti da studi randomizzati circa i vantaggi della rivascolarizzazione in aggiunta alla terapia medica sul loro stato di salute (sintomi, stato funzionale e qualità della vita correlata alla salute). Lo studio ISCHEMIA-CKD ha valutato lo stato di salute dei partecipanti al basale e durante il follow-up proprio per colmare questa lacuna nelle conoscenze.

Per determinare gli effetti delle strategie invasive e conservativa sullo stato di salute dei pazienti, i partecipanti sono stati sottoposti a una batteria di questionari, prima della randomizzazione e dopo 1,5 - 3 - 6 mesi e poi semestralmente fino alla conclusione dello studio, includendo il Seattle Angina Questionnaire (SAQ), la Rose Dyspnea Scale e la scala analogica visiva European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D). Il questionario SAQ acquisisce la frequenza dell'angina (punteggio Frequenza dell'angina) e l'effetto specifico della malattia anginosa sulla funzionalità fisica dei pazienti (punteggio Limitazione fisica) e sulla qualità della vita (punteggio QoL). La media dei tre punteggi viene calcolata per ottenere il punteggio SAQ riepilogativo (Summary), utilizzato come misura complessiva dello stato di salute dei pazienti specifico per la cardiopatia ischemica stabile.

I vantaggi di una strategia invasiva sullo stato di salute dei partecipanti con e senza malattia renale cronica avanzata sono stati valutati confrontando i punteggi SAQ Summary più alti emersi negli studi ISCHEMIA e ISCHEMIA-CKD. L'analisi ha mostrato una probabilità almeno del 93% che i vantaggi della strategia invasiva sullo stato di salute siano maggiori tra i partecipanti senza malattia renale cronica avanzata (nell'ISCHEMIA) rispetto a quelli con malattia renale cronica avanzata (nell'ISCHEMIA-CKD); tutti i risultati depongono per un vantaggio maggiore nei pazienti senza malattia renale cronica avanzata.

Secondo le conclusioni dello studio, i partecipanti con cardiopatia ischemica stabile, ischemia moderata o grave e malattia renale cronica avanzata non hanno avuto vantaggi sostanziali o prolungati per quanto riguarda lo stato di salute correlato all'angina con una strategia inizialmente invasiva rispetto a una strategia conservativa.

La terapia medica ottimale delle sindromi coronariche croniche

La gestione appropriata degli stili di vita ed una terapia medica ottimale per la prevenzione degli eventi ed il trattamento dell'angina/ischemia sono fortemente raccomandate dalle linee guida ESC 2019.

Gli obiettivi principali del trattamento dei pazienti con cardiopatia ischemica stabile consistono nel prolungare la sopravvivenza, prevenire la progressione della malattia e ottimizzare lo stato di salute dei pazienti: i loro sintomi, la funzionalità e la qualità della vita. Tutti i pazienti con malattia coronarica devono essere trattati con una terapia medica basata sulle linee guida (la cosiddetta terapia medica ottimale, OMT) per raggiungere questi obiettivi.

Negli ultimi anni, con la disponibilità di nuovi presidi farmacologici, la terapia medica dell'angina è stata oggetto di rinnovato interesse, rivelando in molti pazienti un'efficacia sovrapponibile a quella della rivascolarizzazione coronarica nel determinare un miglioramento tanto dei sintomi quanto della prognosi. In questa direzione vanno i risultati dello studio COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation), dove nei pazienti in terapia medica ottimizzata (aspirina, betabloccante e statina in associazione ad un ACE-inibitore e stretto controllo dei fattori di rischio) la procedura di PCI non ha determinato un miglioramento della prognosi cardiovascolare e gli iniziali benefici in termini di qualità della vita scomparivano dopo 36 mesi. Analoghe conclusioni sono state riportate nel trial BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes), dedicato ai pazienti affetti da diabete di tipo 2, e da metanalisi di studi più recenti che avevano randomizzato pazienti con angina stabile a PCI o a terapia medica.

Questi dati hanno portato i gruppi deputati all'elaborazione delle linee guida a raccomandare la OMT quale trattamento iniziale dell'angina stabile, riservando la procedura di rivascolarizzazione a quei pazienti con sintomatologia non adeguatamente controllata dalla terapia medica. È evidente che per OMT, oltre all'utilizzo dei farmaci, si intende anche la correzione di quelle componenti dello stile di vita che possono aver contribuito allo sviluppo della condizione patologica e che possono influenzarne la prognosi, come l'attività fisica, il fumo e il regime dietetico. Le patologie concomitanti come il diabete e l'ipertensione devono essere adeguatamente trattate.

Fig. 5. Raccomandazioni sui farmaci antischemici in pazienti con sindromi coronariche croniche

Raccomandazione	Classe	Livello
Considerazioni generali		
Il trattamento medico dei pazienti sintomatici richiede uno o più farmaci per controllare i sintomi dell'angina/ischemia in associazione con farmaci per la prevenzione degli eventi.	I	C
Si raccomanda che i pazienti siano edotti sulla malattia, i fattori di rischio e la strategia di trattamento.	I	C
Si raccomanda un riesame tempestivo della risposta del paziente alle terapie mediche (ad esempio 2-4 settimane dopo l'inizio del trattamento farmacologico)	I	C
Controllo dei sintomi dell'angina/ischemia		
I nitrati a breve durata d'azione sono raccomandati per il sollievo immediato dall'angina da sforzo.	I	B
Il trattamento di prima linea è indicato con betabloccanti e/o calcioantagonisti per controllare la frequenza cardiaca e i sintomi.	I	A
Se i sintomi dell'angina non sono controllati con successo con un betabloccante o un calcioantagonista, deve essere considerata la combinazione di un betabloccante con un calcioantagonista diidropiridinico	IIa	C
Si deve prendere in considerazione il trattamento iniziale di prima linea con la combinazione di un betabloccante e un calcioantagonista diidropiridinico.	IIa	B
I nitrati a lunga durata d'azione devono essere considerati un'opzione di trattamento di seconda linea quando la terapia iniziale con un betabloccante e/o un calcioantagonista non diidropiridinico è controindicata, scarsamente tollerata o inadeguata per controllare i sintomi dell'angina.	IIa	B
Quando si prescrivono nitrati a lunga durata d'azione, si deve prendere in considerazione un intervallo libero o a basso contenuto di nitrati per ridurre la tolleranza farmacologica.	IIa	B
Nicorandil, ranolazina, ivabradina o trimetazidina devono essere considerati come trattamento di seconda linea per ridurre la frequenza dell'angina e migliorare la tolleranza all'esercizio in soggetti con scarsa tollerabilità o controindicazioni, o i cui sintomi non sono adeguatamente controllati da betabloccanti, calcioantagonisti e nitrati a lunga durata d'azione.	IIa	B
Nei soggetti con bassa frequenza cardiaca e bassa pressione arteriosa al basale, ranolazina o trimetazidina possono essere considerate un farmaco di prima linea per ridurre la frequenza dell'angina e migliorare la tolleranza all'esercizio.	IIb	C
In pazienti selezionati, la combinazione di un betabloccante o un calcioantagonista con farmaci di seconda linea (ranolazina, nicorandil, ivabradina, e trimetazidina) può essere presa in considerazione per il trattamento di prima linea, in base alla frequenza cardiaca, alla pressione arteriosa e alla tollerabilità.	IIb	B
I nitrati non sono raccomandati nei pazienti con cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica o in co-somministrazione con inibitori della fosfodiesterasi.	III	B

Vale qui ricordare che le linee guida della Task Force ESC sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari suggeriscono di adottare un valore soglia di pressione arteriosa più basso per l'istituzione della terapia farmacologica antipertensiva (130/85 mmHg) in pazienti con angina e coronaropatia nota. Per i pazienti con associato diabete e/o patologia renale tale valore soglia è <130/80 mmHg. Laddove presenti, anche l'anemia e l'ipertiroidismo devono essere corretti. Infine, è utile sottolineare che la OMT non può essere definita in maniera assoluta, ma va contestualizzata al singolo, per le condizioni cliniche del paziente che potrebbero limitare l'impiego di alcuni farmaci o una titolazione ai massimi dosaggi richiesti.

Farmaci antianginosi

Farmaci come i **nitrati**, i **betabloccanti** ed i **calcioantagonisti** sono stati tradizionalmente utilizzati per ridurre la severità dell'angina. Sebbene questi farmaci siano efficaci come agenti antianginosi, non ci sono dati sull'effetto di queste terapie sugli eventi clinici, incluso l'infarto miocardico, e la mortalità nei pazienti con coronaropatia nota ed angina stabile.

Nuovi agenti antianginosi

Dopo un lungo periodo in cui non si sono sviluppati farmaci antianginosi, negli ultimi anni nuovi preparati con meccanismi d'azione innovativi sono stati introdotti sul mercato per il trattamento dell'angina stabile. Tra questi, la ranolazina e l'ivabradina hanno a loro favore la maggior mole di dati in letteratura.

La **ranolazina** è un farmaco anti-ischemico ed antianginoso con un meccanismo d'azione peculiare: agisce inibendo la corrente tardiva del sodio, patologicamente aumentata in condizioni di ischemia miocardica. In questa maniera il farmaco può prevenire le disfunzioni meccaniche, elettriche e metaboliche del miocardio in corso di patologia ischemica. L'**ivabradina** è un inibitore specifico dei canali If nel nodo seno-atriale ed è considerato come un puro agente bradicardizzante nei pazienti in ritmo sinusale. L'ivabradina è efficace nel ridurre l'ischemia miocardica e controllare i sintomi anginosi nei pazienti con angina stabile in ritmo sinusale, primariamente riducendo la frequenza cardiaca, senza alcun effetto sulla pressione sistemica, l'inotropismo miocardico, la conduzione intracardiaca o la ripolarizzazione ventricolare.

Altri farmaci utilizzati nell'angina stabile

In base ai risultati di diversi trial clinici randomizzati che hanno dimostrato gli effetti vasoprotettivi degli **inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone** e delle **statine**, questi farmaci sono ormai raccomandati per i pazienti con angina stabile allo scopo di ridurre il rischio di infarto miocardico e morte.

Fig. 6. Effetti emodinamici dei farmaci antianginosi

Classe di farmaci	Frequenza cardiaca	Pressione arteriosa	Ritorno venoso	Contrattilità miocardica	Flusso coronarico
Betabloccanti	↓	↓	≠	↓	≠
Calcioantagonisti diidropiridinici	↑*	↓	≠	↓	↑
Calcioantagonisti non diidropiridinici	↓	↓	≠	↓	↑
Nitrati a lunga durata d'azione	↑ / ≠	↓	↓	≠	↑
Ranolazina	≠	≠	≠	≠	≠
Ivabradina	↓	≠	≠	≠	≠

**eccetto l'amlodipina; ↑ aumenta; ↓ riduce; ≠ nessun effetto*

La gestione appropriata degli stili di vita ed una terapia medica ottimale per la prevenzione degli eventi ed il trattamento dell'angina/ischemia continuano ad essere fortemente raccomandate dalle attuali linee guida ESC 2019, così come dalle precedenti, 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.