

Le novità delle nuove linee guida dell'angina stabile dell'ACC/AHA 2003

A. Mongiardo, A. Curcio

L'American College of Cardiology e l'American Heart Association hanno rianalizzato le linee guida sull'angina stabile del 1999 al fine di aggiornarle e di valutare la necessità di effettuare revisioni alla luce dei nuovi dati della letteratura.

Questo aggiornamento delle vecchie linee guida, sebbene improntato sulla clinica, comprende anche i pazienti asintomatici con sospetta o documentata malattia aterosclerotica coronarica.

Le classi ACC/AHA utilizzate per le raccomandazioni in questo documento sono:

Classe I: condizioni per le quali c'è evidenza o accordo generale che una determinata procedura o trattamento è utile ed efficace.

Classe II: condizioni per le quali esistono evidenze o pareri contrastanti circa l'utilità/efficacia di una procedura o un trattamento

Classe IIa: Il peso delle evidenze/opinioni è a favore della utilità/efficacia della procedura

Classe IIb: Sulla base delle evidenze e delle opinioni l'utilità/efficacia non è ben stabilita

Classe III: condizioni per le quali c'è evidenza o accordo generale che una determinata procedura o trattamento non è utile, nè efficace e talora può essere nociva.

Livello di evidenza A: I dati derivano da molteplici studi clinici randomizzati.

Livello di evidenza B: I dati derivano da un unico studio clinico randomizzato o da studi non randomizzati.

Livello di evidenza C: opinione degli esperti

ACE-Inibitori

Le nuove raccomandazioni rispetto alle vecchie linee-guida riguardanti gli ACE-Inibitori sono le seguenti:

Classe I

1. ACE-Inibitori in tutti i pazienti con malattia aterosclerotica coronarica (CAD)* che hanno anche il diabete mellito e/o una disfunzione ventricolare sinistra (Livello di evidenza A)

Classe IIa

1. ACE inibitori in pazienti affetti da CAD* o altre forme di vasculopatie (Livello di evidenza B)

*Si intendono per CAD le forme di aterosclerosi coronarica diagnosticata mediante la presenza di stenosi critiche alla coronarografia o mediante un pregresso infarto miocardico.

Lo studio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) ha recentemente confermato che l'uso di 10 mg/die di Ramipril riduce l'incidenza di morte, infarto miocardico (IM) e stroke in pazienti che hanno un alto rischio di CAD o che già hanno una qualsiasi forma di vasculopatia in assenza di insufficienza cardiaca. Dall'analisi dei dati emerge che solo una piccola parte dei benefici registrati nel gruppo in studio sono da attribuire alla riduzione dei valori pressori (-2 / -3 mmHg). Questo studio è l'unico in cui il 37.5% dei pazienti arruolati era affetto da diabete. Nel gruppo trattato con ramipril si è registrato un significativo ritardo del tempo di comparsa della nefropatia diabetica, della necessità di emodialisi e di laser terapia per il trattamento della retinopatia diabetica.

Prima dello studio HOPE, altri trials avevano suggerito che gli ACE-inibitori prevengono gli eventi avversi cardiovascolari e ritardano la progressione della malattia in pazienti diabetici dopo IM, anche in presenza di ipertensione e di una ridotta funzione contrattile del

ventricolo sinistro o di scompenso cardiaco. Inoltre, gli ACE inibitori, prevengono lo sviluppo di nefropatia e di altre forme di microangiopatia, sia in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 che di tipo 2.

Il (MICRO)-HOPE (Micro-albuminuria, Cardiovascular, and Renal Outcomes), una sottoanalisi dello studio HOPE ha fornito ulteriori dati circa gli effetti cardiaci e renali degli ACE-inibitori in pazienti diabetici con un alto rischio per CAD: il ramipril ha ridotto il rischio di infarto del 22%, quello di stroke del 33% e il rischio di morte per cause cardiovascolari del 37%; inoltre, ha ridotto il rischio di progressione della nefropatia nel 24% dei casi.

Alla luce di tali dati emerge che gli ACE-inibitori dovrebbero essere usati di routine in prevenzione secondaria in tutti quei pazienti che hanno una diagnosi certa di CAD, soprattutto se sono affetti da diabete mellito senza severa insufficienza renale.

Trattamento dei Fattori di Rischio

Per quanto riguarda il trattamento dei fattori di rischio, le raccomandazioni in classe I sono rimaste le stesse delle vecchie linee guida del 1999; mentre sono state introdotte alcune innovazioni circa la classe IIa e la classe III, alla luce del recente ATP III (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III).

Classe IIa

1. Per i pazienti con CAD documentata o sospetta e valori di colesterolemia LDL tra 100 e 129 mg/dl, sono possibili diverse opzioni terapeutiche (Livello di Evidenza B):
 - a. Cambiamento dello stile di vita e/o inizio della terapia

Le novità delle linee guida dell'angina stabile ACC/AHA

A. Mongiardo, A. Curcio

farmacologica per ridurre i valori di colesterolo LDL a valori < 100 mg/dl (Livello di Evidenza B).

- b. Calo ponderale e aumento dell'attività fisica in pazienti con sindrome plurimetabolica (Livello di evidenza B).
- c. Iniziare il trattamento per controllare gli altri fattori di rischio lipidici e non lipidici; considerare l'opportunità di iniziare una terapia con acido nicotinic o fibrati in pazienti con ipertrigliceridemia o bassi valori di colesterolemia HDL (Livello di Evidenza B).

2. Terapia per ridurre il colesterolo non-HDL in pazienti con CAD documentata o sospetta, valori di trigliceridi > 200 mg/dl, ponendosi come valore target di colesterolo non-HDL < 130 mg/dl (Livello di Evidenza B).

3. Ridurre il peso in pazienti obesi in assenza di ipertensione, dislipidemia o diabete mellito (Livello di Evidenza C).

Classe III

- 1. Iniziare la terapia sostitutiva ormonale nelle donne in post-menopausa per ridurre il rischio cardiovascolare (Livello di Evidenza A).
- 2. Supplemento di Vitamine C

ed E (Livello di Evidenza A).

3. Coenzima Q (Livello di Evidenza C).

L'HPS (Heart Protection Study), un trial in cui sono stati arruolati 20000 pazienti affetti da CAD, vasculopatie, diabete ed ipertensione, è stato pubblicato quando questo aggiornamento delle linee guida era ormai allo stadio finale. Da un'analisi preliminare dei dati si evince che il trattamento con statina riduce la mortalità del 25% in tutte le classi di pazienti, anche in quelli con valori di colesterolemia basali < 100 mg/dl.

Anche gli studi 4S e CARE hanno dimostrato gli effetti positivi della terapia ipocolesterolemizzante nei pazienti affetti da CAD con valori di colesterolemia considerati nel range di normalità. Secondo le linee guida americane l'obiettivo della terapia è la riduzione del colesterolo LDL a valori inferiori a 100 mg/dl.

Una recente metanalisi di studi prospettici ha stabilito che valori di trigliceridemia borderline (150-199 mg/dl) o elevati (> 200 mg/dl) rappresentano un fattore di rischio indipendente per patologie cardiovascolari. Il trattamento della ipertrigliceridemia si basa essenzialmente su modificazioni dello stile di vita: perdita di peso, riduzione del consumo di alcool, astensione dal fumo e incremento dell'attività fisica. Farmaci in grado di ridurre i trigliceridi sono i fibrati, l'acido nicotinic e, in ultima analisi, le statine. In realtà non è

dimostrato che il trattamento diretto alla riduzione dei trigliceridi sia in grado di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari.

Questa considerazione ha reso importante misurare, nella pratica clinica, il colesterolo non HDL (dato dalla somma di LDL + VLDL; si calcola facendo colesterolemia totale - colesterolemia HDL) che viene ora designato come target secondario della terapia ipocolesterolemizzante in pazienti con valori di trigliceridi superiori a 200 mg/dl. Il valore target di colesterolo non HDL (per persone con trigliceridemia ≥ 200 mg/d) è <130 mg/dl.

Anche i pazienti con CAD diagnosticata e bassi valori di colesterolemia HDL (< 40 mg/dl) sono ad alto rischio di eventi avversi cardiovascolari e dovrebbero essere trattati aggressivamente con una terapia non farmacologica mediante modificazioni della dieta, calo ponderale e/o incremento dell'attività fisica.

Sebbene dai dati della letteratura emerge il ruolo protettivo svolto da un incremento delle HDL, non ci sono studi sufficienti ad identificare un valore target di queste lipoproteine, pertanto l'ATP III consiglia di mantenere come obiettivo primario della terapia il valore di colesterolemia LDL. Se basse concentrazioni di HDL si associano ad elevati valori di trigliceridi (200-499 mg/dl), l'obiettivo secondario da raggiungere è il valore target di

Tab. 1 Caratteristiche usate per definire la Sindrome Plurimetabolica

Fattori di Rischio	Parametri di definizione
Obesità Addominale	Circonferenza vita
Uomini	> 103 cm
Donne	> 88 cm
Trigliceridi	> 150 mg/dl
Colesterolemia HDL	
Uomini	< 40 mg/dl
Donne	< 50 mg/dl
Pressione Arteriosa	≥130/85 mmHg
Glicemia a digiuno	≥ 110 mg/dl

colesterolo non HDL. In caso di isolati valori di HDL bassi, con trigliceridemia < 200 mg/dl, si possono prendere in considerazione i farmaci che incrementano le HDL come i fibrati o l'acido nicotinico.

Anche il sovrappeso (BMI > 25 Kg/m²) e l'obesità, definita come valore di BMI > 30 Kg/m², si associano ad una elevazione del rischio di patologie cardiovascolari, probabilmente in virtù del fatto che favoriscono lo sviluppo e spesso si associano ad altri fattori di rischio come l'ipertensione, l'intolleranza agli idrati di carbonio, i bassi valori di colesterolo HDL e l'ipertrigliceridemia.

Poiché il calo ponderale nella popolazione in sovrappeso o francamente obesa è un metodo per ridurre molti altri fattori di rischio, è opportuno perseguire questo obiettivo nella prevenzione secondaria delle malattie cardiovascolari.

Stanno emergendo nuove evidenze che individuano nel trattamento della Sindrome Metabolica, un metodo per ridurre il rischio di eventi avversi cardiovascolari. L'ATP III ha recentemente introdotto una definizione standard di sindrome metabolica, la quale è presente se coesistono 3 o più delle caratteristiche elencate. Il trattamento della sindrome metabolica ha 2 obiettivi:

- 1) Ridurre le cause sottostanti (obesità e sedentarietà)
- 2) Trattare i fattori di rischio associati lipidici e non lipidici.

La terapia di base per il trattamento di tutti i fattori di rischio lipidici e non lipidici è il calo ponderale e l'incremento dell'attività fisica oltre all'appropriato controllo dei valori di colesterolemia LDL. Nei pazienti con ipertrigliceridemia l'obiettivo secondario è il controllo del colesterolo non HDL.

Sulla base di studi epidemiologici e prospettici, si è consigliato l'uso della terapia sostitutiva ormonale sia come prevenzione primaria che secondaria nelle donne in menopausa. Tuttavia, il primo studio randomizzato che è stato pubblicato ha dimostrato che l'aggiunta di estro-progestinici in menopausa non

riduce gli eventi avversi cardiovascolari in un follow up a 4 anni, nonostante nel gruppo trattato si sia registrata una riduzione dell'11% dei livelli di colesterolo LDL e un incremento del 10% del colesterolo HDL. Inoltre, le donne che ricevevano il farmaco, hanno avuto una maggiore percentuale di eventi cardiovascolari nei primi 2 anni e una maggiore incidenza di eventi tromboembolici. Alla luce di questo e altri studi, attualmente non c'è alcuna indicazione all'uso della terapia sostitutiva ormonale in menopausa in pazienti affette da CAD. Anzi, in considerazione dell'aumentato rischio tromboembolico associato a questi farmaci, è prudente sospendere l'assunzione degli ormoni in tutti coloro che sviluppano un evento coronarico acuto. Inoltre, in donne che per un qualsiasi motivo rimangono immobilizzate e assumono estroprogestinici è necessario sospendere l'assunzione o iniziare la profilassi tromboembolica.

Infine, sebbene alcuni precedenti studi avevano suggerito un ruolo benefico dell'implementazione della dieta con antiossidanti, soprattutto Vitamina C ed E, attualmente non ci sono evidenze che ne dimostrino l'utilità.

Terapie alternative per i pazienti con angina cronica stabile refrattaria alla terapia medica che non sono candidati ad interventi di rivascolarizzazione miocardica percutanea o chirurgica.

L'aggiornamento delle linee guida si è occupata in particolar modo di questo capitolo, dando le seguenti indicazioni:

Classe IIa

1. Rivascolarizzazione chirurgica transmiocardica con laser (TMR) (Livello di Evidenza A)

Classe IIb

1. Contropulsazione esterna (EECP) (Livello di Evidenza B)
2. Stimolazione della corda spinale (SCS) (Livello di Evidenza B)

Queste tre tecniche sono nuovi approcci invasivi che sembrano ridurre i sintomi anginosi in questo sottogruppo di pazienti. Sebbene i primi trials siano incoraggianti, c'è ancora bisogno di ulteriori indagini per poter esprimere un giudizio univoco.

Pazienti asintomatici con diagnosi sospetta o certa di CAD

Questa tipologia di pazienti è quella cui è stata dedicata grande importanza nell'aggiornamento delle linee guida. Tutte le linee guida dell'ACC/AHA sconsigliano l'uso routinario del monitoraggio ambulatoriale, del test ergometrico, dell'eco-stress e di altre metodiche di imaging come screening nei pazienti asintomatici.

Le indicazioni per questo tipo di pazienti sono elencate insieme a quelle per i pazienti sintomatici alla fine di ogni sottosessione delle linee guida.

Le novità più importanti, presenti in questo aggiornamento, riguardano i pazienti asintomatici e sono di seguito riassunte:

Indicazioni all'uso di tests non invasivi per la diagnosi di CAD ostruttiva e per la stratificazione del rischio in pazienti asintomatici.

Classe IIb

1. Test da sforzo senza metodica di imaging in pazienti asintomatici con possibile ischemia miocardica al monitoraggio ECG ambulatoriale o con severe calcificazioni coronariche alla tomografia computerizzata ad emissione di positroni (EBCT) in assenza delle seguenti alterazioni elettrocardiografiche:
 - a. Sindrome da preeccitazione (WPW) (Livello di Evidenza C)
 - b. Ritmo da pacemaker (Livello di Evidenza C)
 - c. Sottoslivellamento > 1mm a riposo (Livello di Evidenza C)

Le novità delle linee guida dell'angina stabile ACC/AHA

- d. Blocco di branca sinistra completo (Livello di Evidenza C)
- 2. Stress test associato a una metodica di imaging (scintigrafia o ecocardiogramma) in pazienti asintomatici con possibile ischemia miocardica al monitoraggio ambulatoriale dell'ECG o con severe calcificazioni coronariche all'EBCT che sono in grado di compiere lo sforzo e che hanno una delle seguenti alterazioni all'ECG di base:
 - a. Sindrome da pre eccitazione (WPW) (Livello di Evidenza C)
 - b. Sottoslivellamento > 1mm a riposo (Livello di Evidenza C)
- 3. Scintigrafia miocardica con adenosina o dipiridamolo in pazienti con severe calcificazioni coronariche all'EBCT, ma con una delle seguenti alterazioni all'ECG di base:
 - a. Ritmo da pacemaker (Livello di Evidenza C)
 - b. Blocco di branca sinistra (Livello di Evidenza C)
- 4. Scintigrafia miocardica con adenosina o dipiridamolo o eco-stress alla dobutamina in pazienti con possibile ischemia al monitoraggio ambulatoriale dell'ECG o con calcificazioni coronariche all'EBCT che non sono in grado di compiere l'esercizio (Livello di Evidenza C)
- 5. Stress - test con metodica di imaging dopo test ergometrico in pazienti asintomatici con un rischio di CAD intermedio o elevato (Livello di Evidenza C).
- 6. Scintigrafia miocardica con adenosina o dipiridamolo o eco-stress alla dobutamina in pazienti asintomatici dopo un test ergometrico non valutabile (Livello di Evidenza C).

- 1. Test da sforzo senza metodica di imaging in pazienti asintomatici con possibile ischemia miocardica al monitoraggio ECG ambulatoriale o con calcificazioni coronariche alla EBCT in presenza all'ECG di base delle alterazioni elettrocardiografiche elencate nella classe IIb (Livello di Evidenza B).
- 2. Test da sforzo senza metodica di imaging in pazienti asintomatici con una diagnosi di CAD già stabilita alla luce di un precedente IM o di una precedente coronarografia (Livello di Evidenza B).
- 3. Ecocardiogramma da stress o con dobutamina in pazienti asintomatici con blocco di branca sinistra (Livello di Evidenza C).
- 4. Scintigrafia miocardica con adenosina o dipiridamolo o eco-stress alla dobutamina in pazienti asintomatici che sono in grado di compiere un esercizio e che non hanno ne' blocco di branca sinistra, ne' ritmo da pacemaker (Livello di Evidenza C)
- 5. Scintigrafia miocardica o ecocardiogramma da stress, scintigrafia miocardica con adenosina o dipiridamolo o ecodobutamina dopo test ergometrico in pazienti asintomatici a basso rischio (Livello di Evidenza C).

In assenza di sintomi, l'analisi di ECG seriati può rivelare modificazioni transitorie del tratto ST suggestive per coronaropatia. Infatti, molto spesso i medici si trovano di fronte a pazienti asintomatici con alterazioni al monitoraggio ECG ambulatoriale o alla EBCT: in assenza di sintomi, probabilmente questi pazienti hanno una bassa probabilità pre-test di avere una malattia aterosclerotica coronarica significativa. In questi casi un test ergometrico negativo non farà altro che confermare la bassa probabilità di coronaropatia, mentre un test ergometrico positivo

non incrementerà la probabilità di malattia, sebbene cambierà la storia clinica.

I test provocativi di ischemia effettuati con metodiche di imaging (scintigrafia da stress, eco-stress) non sono generalmente indicati come metodica di prima scelta, nella maggior parte di questi pazienti, in cui si predilige il test ergometrico.

Tuttavia in presenza, all'ECG di base, di alterazioni che possono inficiare l'interpretazione dell'elettrocardiogramma da sforzo, sono da preferire le metodiche di imaging al test ergometrico. In caso di pre eccitazione ventricolare o presenza all'ECG di base di sottoslivellamento del tratto ST > 1 mm sono da preferire le metodiche di imaging con stress test; invece, in presenza di blocco di branca sinistra o ritmo da pacemaker è preferibile effettuare test di imaging che analizzano la perfusione miocardica durante iniezione di sostanze vasodilatatrici.

Ovviamente, in coloro che non sono in grado di effettuare uno sforzo fisico è opportuno effettuare un stress test farmacologico.

Nei pazienti asintomatici, con un rischio stimato (secondo lo score di Duke) dopo test ergometrico intermedio o alto, potrebbe essere opportuno effettuare in seconda istanza uno stress test di imaging. Inoltre, data la bassa probabilità pre-test dei pazienti asintomatici, un test ergometrico potrebbe rivelarsi un falso positivo alla luce della negatività di un test di imaging; nonostante ciò possa essere vero, i dati della letteratura attualmente non giustificano l'effettuazione di una tale metodica in pazienti asintomatici con un rischio stimato dopo test ergometrico basso.

Nei pazienti asintomatici, la stratificazione del rischio e la prognosi, sono ancor più importanti della stessa diagnosi. Poiché il trattamento di tali pazienti non può migliorare i sintomi l'obiettivo principale del trattamento è il miglioramento della prognosi attraverso una riduzione della percentuale di morte ed di infarto miocardico non fatale. Tuttavia, il valore prognostico delle procedure di imaging con stress in pazienti asintomatici non è ben stabilito.

Blumenthal ha condotto un piccolo studio in cui è stata effettuata una scintigrafia al Tallio nei parenti di pazienti affetti da coronaropatia in età precoce. Questo trial ha dimostrato che la combinazione di un ECG da sforzo anormale e di una scintigrafia positiva ha un importante valore prognostico.

Indicazioni alla coronarografia per la stratificazione del rischio in pazienti asintomatici.

Classe IIa

1. Pazienti con tests non invasivi che suggeriscono una alta probabilità di coronaropatia (livello di evidenza C).

Classe IIb

1. Pazienti in cui i tests non invasivi non danno una adeguata informazione prognostica (livello di evidenza C).

Classe III

1. Pazienti che rifiuterebbero la rivascolarizzazione (livello di evidenza C).

La valutazione della capacità dei test non invasivi di identificare i pazienti ad alto rischio deriva dall'analisi di studi effettuati in pazienti sintomatici. Gli stessi criteri sono stati applicati ai pazienti asintomatici, sebbene questi presentino un più basso rischio assoluto in virtù dell'asintomaticità. La sola presenza di disfunzione ventricolare sinistra, in un paziente asintomatico, non giustifica l'esecuzione della coronarografia. Tuttavia, altri indici di alto rischio emergenti da test non invasivi, come uno score di Duke al treadmill ad alto rischio, un ampio deficit di captazione alla scintigrafia indotto dallo stress o una ampia ipocinesia a basse frequenze cardiache sono probabilmente indicazione appropriate alla coronarografia

sebbene i dati in supporto di tale approccio siano ancora limitati.

Indicazioni alla terapia farmacologica per la prevenzione dell'infarto e della morte in pazienti asintomatici.

Classe I

1. Aspirina in assenza di controindicazioni in pazienti con precedente infarto miocardico. (Livello di evidenza A).
2. Beta bloccanti come terapia iniziale in assenza di controindicazioni in pazienti con precedente infarto miocardico. (Livello di evidenza B).
3. Terapia ipolipemizzante in pazienti con CAD documentata e colesterolemia LDL > 130 mg/dl, con un valore target di LDL < 100 mg/dl (Livello di evidenza A).
4. ACE-inibitori in pazienti con CAD* che hanno anche diabete e/o disfunzione ventricolare sinistra (Livello di evidenza A).

Classe IIa

1. Aspirina in assenza di controindicazioni in pazienti senza infarto miocardico pregresso. (Livello di evidenza B).
2. Beta-bloccanti come terapia iniziale in assenza di controindicazioni in pazienti senza precedente infarto miocardico. (Livello di evidenza C).
3. Terapia ipolipemizzante in pazienti con CAD documentata e colesterolemia LDL tra 100 e 129 mg/dl, con un valore target di LDL < 100 mg/dl (Livello di evidenza C).
4. ACE-inibitori in pazienti con CAD* o altre malattie

vascolari (Livello di evidenza B).

* La significatività della CAD è valutata in base all'angiografia o a un pregresso infarto miocardico.

Mentre vi è un accordo unanime per l'uso di aspirina e beta-Bloccanti in pazienti asintomatici, con pregresso infarto miocardico, i pareri non sono unanimi per quanto concerne la terapia dei pazienti con CAD documentata sulla base di test non invasivi e della coronarografia senza precedenti infarti. Probabilmente questi pazienti beneficiano dell'impiego della aspirina.

Parecchi studi hanno investigato il ruolo potenziale dei beta-bloccanti in pazienti asintomatici con ischemia dimostrata al test ergometrico e/o durante monitoraggi ambulatoriali dell'ECG. La maggior parte degli studi dimostra un effetto benefico della terapia anche se non tutti i trials sono positivi.

Infine, come già detto, la terapia ipolipemizzante in pazienti asintomatici con CAD documentata ha dimostrato ridurre la percentuale di eventi avversi ischemici come dimostrato nei trials 4S e CARE.

Ovviamente, la rivascolarizzazione dei pazienti asintomatici, ha come unico scopo quella di migliorare la prognosi. Nel Coronary Artery Surgery Study Registry pazienti asintomatici con stenosi del tronco comune, sottosti a by-pass hanno dimostrato una prognosi migliore rispetto a quelli trattati con la sola terapia medica, anche se questo non è un trial randomizzato. Anche nello studio ACIP (Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot), i pazienti randomizzati alla rivascolarizzazione avevano una più bassa percentuale di eventi avversi rispetto a quelli in cui veniva fatta una terapia medica guidata dall'angina o dalla dimostrazione di ischemia nei tests non invasivi.