

Presentazione

Una fantastica avventura editoriale "De Gasperis" iniziata con la prima edizione del 2002, giunta alla sesta edizione e che ha formato migliaia di professionisti. Questo è il Manuale di Terapia Cardiovascolare edito dal Pensiero Scientifico. Essenziale, efficace, completo, aggiornato, fortemente ancorato a un esercizio clinico competente, basato su evidenze e buone pratiche cliniche. Un'efficace dimostrazione di come un grande Ospedale divenga Scuola, stimolo al pensiero critico e strumento di formazione soprattutto per le giovani generazioni con le loro esigenze di cultura, solidità di evidenze e pragmatismo. Un testo di valore, scritto da clinici con esperienza diretta della materia che hanno contribuito al progresso della conoscenza nei vari ambiti della terapia cardiologica, la stragrande maggioranza proveniente da Niguarda.

La prima edizione riportava "Dedicato alla Ca' Granda, Scuola per molti, Ospedale per tutti". L'edizione attuale si articola in più di 1500 pagine e contiene 56 capitoli, nuovo quello su "Obesità e malattie cardiovascolari", con l'originalità di capitoli storici molto aggiornati e competenti anche in ambiti meno battuti come le cardiomiopatie, l'insufficienza cardiaca in età pediatrica, la stratificazione preoperatoria del rischio cardiologico, la riabilitazione. Una visione moderna del Cardiologo capace di gestire i capitoli classici della terapia cardiologica ma anche il danno multiorgano, la funzione respiratoria e la terapia sostitutiva renale. Da oltre 20 anni questo testo consultato, amato e inseguito nel succedersi delle edizioni costituisce un fondamentale strumento di consultazione, aggiornamento e formazione. Un testo dotato di anima e generatore di metodo.

Sono sinceramente grato a Stefano Savonitto, Enrico Ammirati e ai loro collaboratori per la leadership, la perseveranza, la generosità nel trasferimento di conoscenza e la cura costante di questo strumento agile, moderno e completo.

Gianfranco Sinagra

Direttore Dipartimento Cardioracovascolare e
Scuola di Specializzazione in
Malattie Apparato Cardiovascolare
Università di Trieste

Prefazione

Sei edizioni di questo Manuale in 25 anni hanno accompagnato l'evoluzione della terapia cardiovascolare da una disciplina con pochi farmaci e trattamenti chirurgici impegnativi, ancorché salvavita, a una con molti farmaci di dimostrata efficacia e innumerevoli opzioni interventistiche in grado di migliorare la qualità di vita e la sopravvivenza nelle malattie cardiovascolari. Questa evoluzione ha implicato due scelte professionali per gli specialisti di cuore e vasi: da un lato, la superspecializzazione su metodiche interventistiche a impatto emodinamico ed elettrofisiologico; dall'altro la crescita di una visione medica multidisciplinare indispensabile a migliorare e prolungare la vita di pazienti con complessità crescente. Il ruolo dominante a lungo termine "dei fattori di rischio di Framingham" (incredibilmente orfani di premio Nobel) è stato per molto tempo snobbato dai Cardiologi, inizialmente gestito dal Medico di Medicina Generale con rimando al Cardiologo per valutazioni morfologiche di scarsa utilità clinica. Ora può essere gestito efficacemente con farmaci a basso costo, senza ricorso ad approfondimenti diagnostici. La cura del diabete mellito, di alto impatto cardiovascolare, era demandata al Diabetologo molto concentrato sui livelli glicemici e meno sul rischio globale, ora gestito in maniera condivisa con effetto protettivo straordinario sugli eventi ischemici e di scompenso cardiaco. L'esercizio fisico era "un rischio" per il cardiopatico, prima di essere riconosciuto come panacea. Si esagerava in diagnostica a scarso impatto e si esitava nella terapia degli eventi acuti. L'insufficienza cardiaca era per lo più dovuta a ipertensione arteriosa mal controllata e alle valvulopatie, e ha completamente cambiato epidemiologia, approcci diagnostici e opzioni terapeutiche, sia farmacologiche che interventistiche. La Cardiochirurgia aveva un numero limitato di interventi ad alto costo fisico per il paziente, ed è evoluta con una miriade di opzioni meno invasive e più mirate, stimolata dall'esplosione delle opzioni percutanee. Questa evoluzione è ancora in atto. Venticinque anni fa le linee-guida internazionali erano agli albori, e solo poche raccomandazioni erano supportate da solidi livelli di evidenza. Quelle sulle opzioni chirurgiche non si reggevano su trial randomizzati, così come quelle cardiopediatriche, e molte popolazioni in crescita nei reparti cardiologici, come gli anziani e i pazienti con insufficienza renale, erano poco rappresentate nelle sperimentazioni cliniche. Le raccomandazioni sulla gestione dei farmaci si sono spesso dimostrate affette da conflitti d'interesse. Poco sapeva il Cardiologo del paziente neoplastico e degli effetti avversi delle terapie oncologiche, e la presenza di cardiopatia rappresentava un freno a molti interventi chirurgici,

sia per la valutazione del rischio perioperatorio che per la gestione delle terapie cardiologiche concomitanti. Per non parlare della gravidanza, in cui la collaborazione tra Ostetrico e Cardiologo dedicato sta permettendo la gioia della maternità a pazienti precedentemente considerate a rischio proibitivo.

Il ruolo di questo testo è evoluto nel tempo, sempre mirando ad aiutare il clinico nell'assumere decisioni informate, con visione collegiale tipica di chi ha o ha avuto la fortuna di lavorare in un Grande Ospedale come la Ca' Granda di Milano, e ora nelle reti interospedaliere tipiche del nostro Servizio Sanitario. Poco meno di 100 dei 140 autori di questa edizione lavorano al Grande Ospedale, e tra questi molti giovani che si sono formati anche sulle precedenti edizioni di questo Manuale. A loro e agli Esperti che hanno contribuito da altri Centri d'eccellenza i miei più sentiti ringraziamenti. Poter servire la comunità e le singole persone in questo modo è il lavoro più bello, se di lavoro si tratta.

Stefano Savonitto

Malattia coronarica cronica

Stefano Savonitto

■ LA COMPLESSA E ALTERNANTE DEFINIZIONE DELLA MALATTIA CORONARICA CRONICA

La malattia coronarica cronica (sindrome coronarica cronica [SCC]*, per analogia a sindrome coronarica acuta [SCA] secondo la attuale definizione ESC)¹ non è un'entità ben definibile come quella acuta. I confini tra invecchiamento delle coronarie e patologia aterosclerotica non sono sempre netti,² e sono una minoranza le manifestazioni sintomatiche della SCC rispetto alla gran quota di episodi asintomatici di ischemia. Le registrazioni Holter eseguite a scopo di ricerca nell'ultimo ventennio dello scorso secolo hanno chiaramente dimostrato che il 70% degli episodi di sottoslivellamento ischemico del tratto ST decorrono asintomatici.³ Per molti anni, e tuttora al di là dell'Atlantico, le linee-guida (LG) hanno impiegato la definizione Chronic Coronary Disease,⁴ considerando centrale la patologia delle coronarie. Il dibattito se concentrarsi sull'ischemia⁵ o sull'aterosclerosi coronarica⁶ come meccanismo principale di questa patologia è tuttora aperto:

- L'*ischemia* è fondamentalmente un risultato della patologia ostruttiva coronarica stabile (*obstructed coronary arteries*) o dinamica (*non-obstructed coronary arteries*). L'ischemia può stimolare effetti "correttivi", quali sviluppo di circolo collaterale e preconditionamento miocardico, in grado di mascherare a lungo la malattia e permettere una buona qualità di vita: tipicamente, nei soggetti sportivi di lungo corso vi può essere malattia coronarica ostruttiva senza ischemia clinicamente rilevante.
- L'*aterosclerosi coronarica* è la patologia causale della malattia, con un'importante componente infiammatoria cronica,⁷ causata da substrato genetico, disregolazione circolatoria (ipertensione arteriosa), alterazioni metaboliche (diabete, dislipidemia), inquinamento dell'aria (fumo, inquinamento ambientale) e dell'acqua (microplastiche), cattivo stile di vita (sedentarietà, disordini alimentari, obesità), fattori su cui bisogna concentrarsi con azioni mediche e di politica ambientale per prevenire questa forma ancora dominante di *non-communicable disease*.⁸

Le attuali LG ESC danno la seguente definizione di SCC: "un range di presentazioni cliniche o sindromi dovute ad alterazioni strutturali e/o funzionali associate a malattia cronica delle

*Le sigle presenti nel volume sono raccolte e accompagnate dal loro scioglimento nell'elenco posto in fondo al volume.

arterie coronariche o della microcircolazione. Queste alterazioni possono causare transitorio, reversibile sbilanciamento tra richiesta e apporto di ossigeno miocardico che risulta in ipoperfusione (ischemia), usualmente (ma non sempre) provocata da esercizio, emozione o altro stress, e può manifestarsi come angina o altro disturbo toracico, dispnea, o essere asintomatico. Per quanto stabile per lunghi periodi, le SCC sono spesso progressive e possono destabilizzarsi in ogni momento con lo sviluppo di una SCA".¹ Questa fase di acutizzazione viene descritta all'inizio del Capitolo 2.

Le stime di prevalenza sono riassunte nella Tabella 1.1. Come si può vedere, nonostante le differenti modalità di raccolta dei dati, le stime sono sorprendentemente concordanti nel riportare che questa condizione riguarda circa il 3% della popolazione di età >30 anni,^{4,9-11} dato che cresce con l'età in entrambi i sessi.¹² La manifestazione sintomatica è maggiore nelle giovani donne rispetto agli uomini della stessa età, per una più alta prevalenza di angina micro-vascolare, mentre le proporzioni si invertono nella popolazione anziana.¹³ Esiste una significativa variabilità geografica, con prevalenza maggiore nell'Europa dell'est rispetto a quella occidentale.¹⁴ La relativa affidabilità delle stime dipende dal fatto che la maggior parte dei pazienti non viene ospedalizzata, mentre nei pazienti ospedalizzati i DRG relativi alla patologia sono molteplici, ed è difficile discriminare, all'interno di questi, i casi sintomatici da quelli scoperti da test provocativi. Per tale motivo, il 2023 ESC Atlas of Cardiovascular Disease¹⁴ non ripete le stime date nel 2019⁹ e riportate in Tabella 1.1, e quelle delle 2026 Heart Disease and Stroke Statistics americane¹¹ sono

Tabella 1.1 – Stime di incidenza e prevalenza dell'angina stabile

Fonte	Metodo	Incidenza (nuovi casi/anno) Prevalenza
Cardiovascular disease statistics ESC 2019 ⁹	National statistics	Prevalenza: standardizzata per età 2,27% globale Donne 1,9% Uomini 2,7%
Linee-guida ACC/AHA stabile angina ⁴	Survey di popolazione	Incidenza: 2,1% Rochester 3% Olmsted County 3,5% Framingham
Hemingway et al. ¹⁰	National registries, Finlandia: – nitrate angina = pazienti che assumono nitrati – test positive angina = pazienti con prova da sforzo positiva Categorie mutualmente esclusive (si sommano)	Incidenza: nitrate angina donne: 1,56% uomini: 1,43% test positive angina donne: 0,33% uomini: 0,60% Totale: donne: 1,83% uomini: 2,03%
U.S. Heart Disease and Stroke Statistics 2026 update ¹¹	Rose questionnaire (>40 anni di età). Dati da NHLBI e National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2021-2023	Prevalenza: Uomini 6,9% Donne 3,7%

di dubbia affidabilità, riportando prevalenze di infarto miocardico a circa la metà dei casi di SCC, come se la metà dei pazienti con SCC dovesse aspettarsi un IMA nel corso della vita.

Le LG ESC 2024 includono nella definizione di SCC cinque categorie di soggetti (Tabella 1.2):¹ è una popolazione estremamente eterogenea, con un'ampia gamma di rischio. Nella trattazione che segue, accenneremo solo brevemente all'approccio diagnostico delle SCA (che tuttavia è la principale difficoltà nell'approccio al problema), per affrontare in dettaglio le strategie terapeutiche.

■ APPROCCIO RAZIONALE ALLA MALATTIA CORONARICA CRONICA

L'approccio medico al paziente con SCC è sostanzialmente diverso da quello indicato nella SCA:

- Nella SCA, la velocità decisionale e una aggressiva terapia farmaco-interventistica si sono dimostrate in grado di limitare il danno ischemico, ridurre la mortalità acuta e migliorare la prognosi, soprattutto nei pazienti a rischio più elevato.^{15,16}
- Nella SCC ha invece importanza predominante la riduzione del rischio cardiovascolare globale, in primo luogo attraverso l'assunzione di stili di vita meno aterogeni,¹⁷ e secondariamente attraverso il controllo farmacologico dei principali fattori di rischio correggibili. In questa fase della malattia, la rivascolarizzazione ha un ruolo determinante solo nei pazienti con sintomi resistenti a una terapia farmacologica ottimale, e in quelli con estesa coronaropatia. Le evidenze di beneficio della rivascolarizzazione non sono conclusive nei pazienti con coronaropatia critica e severa disfunzione ventricolare sinistra, laddove invece esistono terapie mediche estremamente efficaci.^{18,19}

Nel corso di molti anni, si è tuttavia sviluppato un approccio diagnostico e terapeutico alla SCC centrato sul ricorso precoce e pressoché automatico alla coronarografia e all'eventuale rivascolarizzazione coronarica, mentre tutti i dati osservazionali segnalano un approccio al controllo dei fattori di rischio insufficiente sia a livello individuale che politico-istituzionale. La discrepanza tra le evidenze e la pratica clinica è stata tale che il National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) statunitense ha finanziato con circa 84 milioni di dollari l'ISCHEMIA trial proprio allo scopo di determinare se la rivascolarizzazione fosse in grado di migliorare la prognosi dei pazienti con SCC rispetto a una terapia medica ottimale. I risultati, pubblicati nel 2020, verranno discussi in questo capitolo.²⁰

Tabella 1.2 – Categorie di pazienti inquadrabili come SCC secondo le linee-guida ESC 2024¹

1. Paziente sintomatico con angina o ischemia da sforzo riproducibile con coronaropatia epicardica ostruttiva
2. Paziente con angina o ischemia causata da anomalie vasomotorie epicardiche o alterazioni microvascolari funzionali/strutturali in assenza di coronaropatia ostruttiva (ANOCA/INOCA)
3. Paziente non-acuto dopo SCA o rivascolarizzazione
4. Paziente non-acuto con scompenso cardiaco di origine ischemica o cardiometabolica
5. Paziente asintomatico con riscontro di coronaropatia epicardica durante test di imaging eseguito per motivi non guidati da condizione clinica

■ STORIA NATURALE DELLA MALATTIA CORONARICA

La malattia coronarica riconosce diverse fasi evolutive:

Fase cronica della malattia

Della durata di molti anni, consiste nello sviluppo progressivo di aterosclerosi coronarica, attualmente considerata come una patologia infiammatoria cronica.^{7,21} Le manifestazioni cliniche iniziali sono più frequentemente causate da disfunzione endoteliale, con alterata risposta vasomotoria agli stimoli fisiologici. Successivamente, la malattia progredisce attraverso lo sviluppo di ateromi con gradi diversi di fibrosi, infarcimento lipidico e infiammazione. In tutte le fasi della malattia può coesistere un grado variabile di disfunzione microvascolare particolarmente implicata nella sintomatologia anginosa.^{22,23} L'età d'insorgenza e il ritmo di progressione della malattia sono geneticamente determinate, ma vengono fortemente influenzate dal concorso dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolare (CV). Se l'evoluzione della malattia è lenta, prolungata e caratterizzata da occlusioni di vasi, questa fase si accompagna a sviluppo di circolazioni collaterali. Bisogna ricordare che non sono necessariamente le lesioni ischemizzanti quelle che, complicandosi, provocheranno un evento coronarico acuto.^{24,25} Solo una minoranza degli eventi infartuali si verifica in pazienti con angina stabile. La stenosi coronarica andrebbe considerata come un marker di aterosclerosi: chi ha più stenosi critiche ha una maggiore estensione di malattia e una maggiore probabilità statistica che una o più delle migliaia di placche ateromasiche si complichino a causare l'evento ischemico acuto.²⁶ *I meccanismi che scatenano l'acuzie della malattia (infarto miocardico e morte improvvisa) sono tuttora sconosciuti e non prevedibili da parte di test diagnostici, sia in pazienti senza precedenti specifici che in pazienti già colpiti: se questa coscienza fosse più diffusa, si ridurrebbe significativamente la ricerca quasi ossessiva dei segni strumentali di ischemia miocardica, con il conseguente ricorso a coronarografia e rivascolarizzazioni di dubbia appropriatezza.*²⁷ Anche l'ipotesi recente di identificare tramite metodiche di imaging in soggetti asintomatici placche a rischio di instabilizzazione da trattare con "angioplastica preventiva" richiede dati più solidi prima di essere eventualmente perseguita, peraltro con costi molto elevati.²⁸

Fase instabile della malattia

Definita clinicamente con il termine *sindrome coronarica acuta* è caratterizzata, nella grande maggioranza dei casi, da formazione di trombosi endoluminale al di sopra di una soluzione di continuo dell'endotelio (anche semplice erosione) con esposizione degli strati sottoendoteliali, oppure da fissurazione o rottura di una placca ateromasica. Tale fase ha un inizio per lo più improvviso, ma una durata di alcune settimane o mesi, durante i quali persiste una vulnerabilità biologica caratterizzata da recidive ischemiche (vedi Capitoli 2 e 3).

Oltre la fase instabile

Una volta superata la fase instabile, a seguito di rivascolarizzazione delle lesioni colpevoli e/o di guarigione di placche più o meno critiche,²⁹ può seguire una nuova e spesso

prolungata fase di stabilità, più o meno sintomatica. Se tuttavia il danno miocardico durante la storia complessiva della malattia è stato importante, la disfunzione miocardica globale e l'insufficienza cardiaca possono costituire la fase più avanzata della malattia con un vero cambio di traiettoria prognostica e di qualità di vita.

■ OBIETTIVI TERAPEUTICI NELLE DIVERSE FASI CLINICHE DELLA MALATTIA CORONARICA

Da questa descrizione, è chiaro come la terapia abbia scopi diversi nelle varie fasi della malattia:

- *Nella fase cronica* occorrerà innanzitutto cercare di prevenire la progressione dell'aterosclerosi attraverso l'abbattimento dei fattori di rischio, con aggressività tanto maggiore quanto maggiore è il rischio CV globale dell'individuo. La promozione dell'attività fisica aerobica, al di là dei favorevoli effetti metabolici sulla circolazione periferica e sull'utilizzo muscolare dell'ossigeno disponibile, agisce sulla circolazione coronarica migliorando la funzione endoteliale, rallentando la progressione dell'aterosclerosi e favorendo lo sviluppo della circolazione collaterale.^{30,31} Nei pazienti sintomatici, la terapia anti-ischemica mirerà a ridurre il consumo di ossigeno miocardico in modo da prevenire l'insorgenza di ischemia. Farmaci capaci ripristinare la funzione endoteliale (ACE-inibitori, statine) e modificare o "stabilizzare" il contenuto delle placche ateromasiche (statine) hanno dimostrato chiaramente di prevenire la prima manifestazione clinica della malattia e le recidive ischemiche.³²⁻³⁷ Lo spazio per la profilassi antitrombotica in prevenzione primaria è modesto e limitato da un non favorevole rapporto rischio (sanguinamento)/beneficio (prevenzione degli eventi ischemici).³⁸
- *Nella fase acuta* (Capitoli 2 e 3) predomineranno il ripristino tempestivo della pervietà coronarica con procedure di rivascolarizzazione, con lo scopo di limitare il danno miocardico, e le terapie antitrombotiche.
- *Nella fase post-acuta* (Capitolo 4) oltre alle terapie antitrombotiche e anti-ischemiche e un controllo ancora più aggressivo dei fattori di rischio, potranno essere indicate le terapie atte a prevenire e trattare la disfunzione ventricolare sinistra e le sue complicanze fatali.

■ DIAGNOSI INIZIALE DI CORONAROPATIA: ESAME MORFOLOGICO VS ESAME FUNZIONALE

Le correnti LG-ESC hanno un approccio dubitativo verso lo screening per malattia coronarica in pazienti asintomatici e considerano punto di partenza i sintomi sospetti per coronaropatia, non limitati alla classica angina pectoris. Un vero e proprio screening è considerato solo nei soggetti con ipercolesterolemia familiare allo scopo di iniziare molto precocemente ad abbattere i livelli lipidici.

Tipicità dei sintomi

L'identificazione della probabilità pre-test parte dalla valutazione dei sintomi. Alcune caratteristiche sintomatologiche orientano con buona probabilità verso la genesi ischemica del dolore. D'altra parte, sintomi "atipici" non escludono la genesi coronarica.