

TERAPIA DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA STABILE. IL VECCHIO ED IL NUOVO

A. Santucci, C. Riccini, C. Cavallini

S.C. di Cardiologia, Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia.

Abstract

La Cardiopatia Ischemica Stabile (SIHD) è una condizione frequente e notevolmente eterogenea. Il trattamento farmacologico in questi pazienti è fondamentale per migliorare la prognosi e per ridurre i sintomi. La classica manifestazione clinica della coronaropatia ostruttiva è l'angina pectoris. Come è noto, questo sintomo trova beneficio da diverse classi di farmaci, principalmente i Beta-Bloccanti (BB), i Calcio Antagonisti (CA) ed i nitrati. Le molecole di più recente introduzione sono la ranolazina e l'ivabradina. Tutti i farmaci di cui sopra hanno dimostrato un'ottima capacità di ridurre il sintomo angina. Al contrario, non sono ancora emerse dimostrazioni in termini di miglioramento della prognosi, fatta eccezione per i beta-bloccanti nei pazienti con anamnesi di Infarto Miocardico (MI) o disfunzione sistolica.

Accanto ai farmaci per il controllo dei sintomi, in questi pazienti sono utilizzati antiaggreganti piastrinici, in particolare ASA, e farmaci ipolipemizzanti quali le statine. Recenti evidenze dimostrano un beneficio con l'aggiunta di basse dosi di anticoagulante diretto o di un secondo antiaggregante nei malati con anamnesi di MI. Allo stesso modo, sembra essere di beneficio il raggiungimento di livelli di colesterolemia LDL particolarmente bassi, ottenibile con i nuovi farmaci inibitori di PCSK9. Si spera che, in futuro, possano trovare un ruolo i fattori neo-angiogenetici e le terapie cellulari, che tuttavia non hanno ancora fornito evidenze particolarmente solide.

La coronaropatia (CAD) è una delle cause principali di morbilità e mortalità nel mondo¹. CAD è una condizione caratterizzata da un continuum clinico costituito da Cardiopatia Ischemica Stabile (SIHD) che va dai pazienti asintomatici affetti da CAD subclinica o non ostruttiva a coloro che hanno

CAD ostruttiva senza angina evidente (spesso definita come “ischemia miocardica silente”) con o senza infarto miocardico pregresso, passando per il gruppo classico che soffre di angina cronica stabile e infine a pazienti con peggioramento rapido od angina progressiva che culminano nella Sindrome Coronarica Acuta (ACS). In estrema sintesi, SIHD può essere definita come documentazione di cardiopatia ischemica in assenza di eventi acuti recenti; tipicamente, l’intervallo di tempo libero da eventi acuti è considerato di 12 mesi.

La fisiopatologia dell’ischemia cardiaca prevede la presenza di aterosclerosi fibrotica e spesso calcifica (con bassa tendenza alla rottura) che limita il flusso ematico all’interno di un’arteria coronarica causando una discrepanza tra la domanda e l’offerta di ossigeno al miocardio. Questo si verifica in particolare al salire della frequenza cardiaca e dello stress di parete del ventricolo sinistro; meccanismi alternativi, meno frequenti, di ischemia sono lo spasmo su placca e la disfunzione microvascolare².

La terapia dell’angina cronica prevede farmaci che rallentano la progressione della malattia e riducono gli eventi cardiovascolari (ASA, statine) e farmaci che migliorano i sintomi e quindi la qualità della vita. In merito a questi ultimi, vi è chiara evidenza scientifica dell’efficacia nel ridurre l’angina, mentre i dati relativi alla riduzione di endpoint clinici “hard” [mortalità, necessità di interventi di rivascolarizzazione, Infarto Miocardico (IM)] sono assai meno solidi. Per questo motivo, la definizione di terapia medica ottimale nella SIHD non è di univoca interpretazione e presenta differenze sostanziali anche tra le ricerche cliniche che hanno studiato questa patologia. In questo lavoro, analizzeremo lo stato dell’arte nel trattamento farmacologico della coronaropatia stabile, mentre tralascieremo il tema della rivascolarizzazione coronarica.

Il vecchio

Beta-bloccanti

Gli antagonisti beta-adrenergici, o Beta-Bloccanti (BB), sono i farmaci più comunemente usati per il trattamento dell’angina. I BB esercitano la loro azione anti-anginosa bloccando il recettore adrenergico β_1 e riducendo quindi frequenza cardiaca, contrattilità miocardica, tensione di parete del LV e pressione sanguigna. Riducendo la frequenza cardiaca, aumentano la durata della diastole, migliorando quindi la perfusione coronarica³. I meccanismi sopra esposti migliorano l’equilibrio tra domanda e offerta di ossigeno e aumentano la soglia di comparsa dell’angina (fig. 1). I BB migliorano la prognosi, oltre ai sintomi antianginosi, in pazienti con anamnesi positiva di MI o disfunzione ventricolare sinistra^{4,5}.

Le Linee Guida americane ed europee per la gestione di SIHD, pubblicate rispettivamente nel 2012 e nel 2013, riconoscono l’importanza di questa classe di farmaci e ne raccomandano l’utilizzo in prima linea per il trattamento dell’angina, anche in pazienti senza storia di MI o disfunzione LV^{6,7}. Tuttavia, in quest’ultima popolazione non esiste chiara evidenza di un beneficio prognostico.

Gli studi randomizzati storici su BB nell’angina stabile non hanno mostrato miglioramento della sopravvivenza: Pepine e coll. hanno analizzato la questione nello studio ASIST, un trial multicentrico, randomizzato controllato

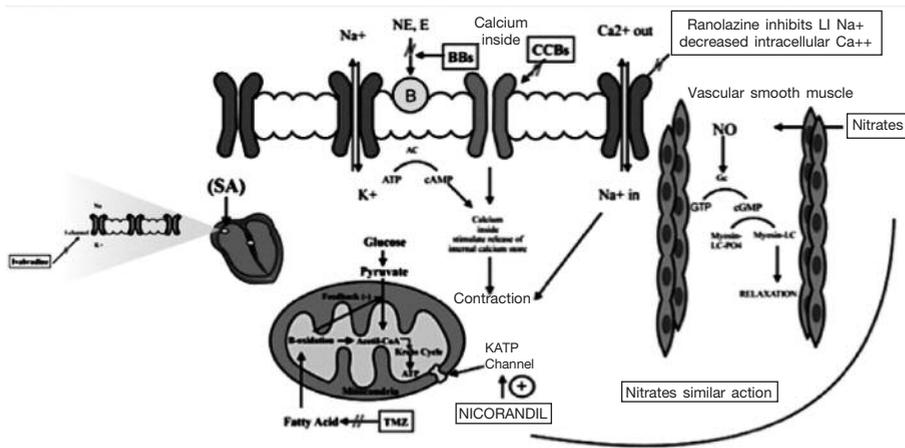


Fig. 1. Bersagli terapeutici delle terapie antianginose (modificata da Padala et al., J Cardiovasc Pharmacol Ther 2017 Nov; 22(6):499-510).

con placebo che ha coinvolto pazienti con ischemia asintomatica o minimamente sintomatica⁸. L'atenololo ha ridotto significativamente l'endpoint composito primario (morte, rianimazione da tachicardia/fibrillazione ventricolare, ospedalizzazione per angina instabile, infarto miocardico non fatale e peggioramento dell'angina). Da notare come questo risultato sia stato principalmente guidato dalla riduzione nella frequenza dell'angina, senza differenze di mortalità. Nel trial TIBET, condotto da Dargie e coll., soggetti affetti da SIHD sono stati randomizzati ad atenololo, nifedipina o una combinazione dei 2 farmaci⁹. Non ci sono state differenze significative nella mortalità o in altri endpoint (MI non fatale, necessità di rivascularizzazione chirurgica o angioplastica coronarica) tra i 3 regimi di trattamento. Rehnqvist e coll. hanno condotto lo studio APSIS nel quale, in pazienti con SIHD, sono stati confrontati gli effetti di metoprololo vs. verapamil in merito alla mortalità: non sono state rilevate differenze nella mortalità CV e per tutte le cause¹⁰.

Una meta-analisi eseguita da Shu e coll. su BB in pazienti con SIHD non ha riscontrato un beneficio di mortalità in pazienti con o senza precedenti di MI¹¹. Inoltre, un'analisi osservazionale dal registro REACH non ha documentato un beneficio di sopravvivenza dei BB nei pazienti con SIHD e senza precedente MI¹². Al contrario, la terapia con BB era associata ad effetti avversi e ad un aumento non significativo dei tassi di ricovero in ospedale.

Nuovamente in contrasto ai dati storici precedentemente esposti, analisi eseguite da Bangalore e coll. usando dati del registro REACH e del CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) non hanno mostrato differenze nella mortalità con la terapia con BB in pazienti con storia precedente di MI¹³. Questa discordanza temporale nei risultati con un'apparente mancanza di beneficio negli studi più recenti potrebbe essere spiegata dai miglioramenti complessivi nel trattamento della ACS, con ripercussione aggressiva, prevenzione secondaria (l'uso concomitante di farmaci quali l'aspirina, gli inibitori dell'enzima di con-

versione dell'angiotensina e le statine) e interventi sullo stile di vita. Questo rende conto della posizione degli estensori delle Linee Guida ESC del 2013 che escludono i beta-bloccanti tra i trattamenti in grado di migliorare la prognosi nei pazienti SIHD.

Nitrati

I nitrati organici sono tra i più vecchi farmaci utilizzati nel trattamento dell'angina. I nitrati aumentano la distribuzione di Ossido Nitrico (NO) alla muscolatura liscia vascolare, con conseguente diminuzione dell'ingresso di calcio nelle cellule e aumento dei livelli di guanosina monofosfato ciclico (cGMP) provocando quindi vasodilatazione. I nitrati causano prevalentemente veno-dilatazione, portando a un calo del precarico e una diminuzione della pressione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro, riducendo quindi lo stress della parete ventricolare sinistra e il consumo miocardico di ossigeno. Inoltre, i nitrati causano la vasodilatazione coronarica, portando alla redistribuzione del flusso sanguigno al miocardio ischemico¹⁴.

Come i CA e i BB, i nitrati sono piuttosto efficaci nel migliorare i sintomi anginosi. Tuttavia, la loro limitazione più degna di nota con un uso frequente è lo sviluppo di tachifilassi. Questa limitazione è stata affrontata con lo sviluppo di preparati farmaceutici e regimi di dosaggio che consentono intervalli senza nitrati di 8-10 ore ogni giorno. Esistono diverse preparazioni di nitrati per il trattamento dell'angina. Preparazioni ad azione rapida come nitrati sublinguali o gli spray sono utilizzati per il sollievo immediato dalle crisi anginose. Preparati a lunga durata come l'isosorbide mononitrato o isosorbide dinitrato sono invece frequentemente utilizzati per la profilassi dell'angina.

Le Linee Guida raccomandano l'uso di nitrati a lunga durata di azione come agenti di seconda linea dopo beta-bloccanti o qualora i beta-bloccanti siano controindicati^{6,7}.

Sebbene studi precedenti abbiano mostrato chiaramente il ruolo dei nitrati nel migliorare la capacità di esercizio e nel ridurre gli episodi di angina, mancano studi di alta qualità che esaminino l'impatto della nitroglicerina su endpoint clinici "hard". In realtà, si ritiene che i nitrati abbiano un impatto minimo sulla prognosi a lungo termine, sulla scorta dei trial GISSI-3 e e ISIS-4 condotti in pazienti con MI^{15,16}. Questi studi non hanno mostrato un beneficio sulla mortalità dalla somministrazione cronica di nitrati. Attualmente, i nitrati sono quindi raccomandati per la gestione della crisi anginosa e per ridurre la frequenza degli episodi, in virtù di un basso costo e dell'assenza di effetti collaterali gravi. La reazione avversa più frequente è infatti la cefalea¹⁷.

Calcio-antagonisti

I CA agiscono bloccando il recettore del calcio di tipo L che porta alla diminuzione dell'afflusso di calcio nella cellula. I CA diidropiridinici, rappresentati tradizionalmente dalla nifedipina, agiscono prevalentemente sulla vascolarizzazione sistemica e coronarica per produrre vasodilatazione con conseguente diminuzione del postcarico. Gli effetti periferici (vasodilatazione) del gruppo diidropiridinico sono più evidenti rispetto agli effetti cardiaci (cronotropo negativo e dromotropo negativo). Al contrario, i farmaci del gruppo non diidropiridinico, che include diltiazem e verapamil, producono un più marcato

effetto inotropo negativo e cronotropo negativo e una vasodilatazione sistemica meno intensa.

In termini di efficacia antianginosa, numerosi studi negli ultimi decenni hanno chiaramente individuato i bloccanti dei canali del calcio (diidropiridinici e non) come terapia efficace per la riduzione dei sintomi anginosi¹⁸. I CA sono attualmente raccomandati nell'angina come terapia di seconda linea dopo i beta-bloccanti, insieme ai nitrati^{6,7}. In particolare, i CA rimangono terapia di scelta per i pazienti con vasospasmo coronarico o angina di Prinzmetal.

Nell'era delle statine, il numero di studi di alta qualità che esaminino il ruolo dei CA sulla prognosi a lungo termine è molto scarso.

Lo studio randomizzato ACTION ha esaminato l'uso della nifedipina a lunga durata d'azione nei pazienti con CAD nota confrontandolo con placebo¹⁹. Lo studio ha fugato la preoccupazione sull'aumento di mortalità da tachicardia riflessa associata all'uso a lungo termine di agenti diidropiridinici. Non è stata altresì osservata alcuna riduzione della mortalità con l'uso di nifedipina. È importante sottolineare che l'80% dei pazienti in entrambi i bracci dello studio assumevano beta-bloccanti e il 50% nitrati, fatto che potrebbe spiegare l'assenza di beneficio con nifedipina.

Successivamente, una meta-analisi di Bangalore e coll. che ha preso in esame 15 trials (incluso l'ACTION) ha confrontato agenti diidropiridinici e agenti non diidropiridinici. Anche questa meta-analisi non ha mostrato un beneficio di mortalità con CA in cronico, pur documentando una buona sicurezza di questa classe di farmaci²⁰.

Altri farmaci

La trimetazidina aumenta la tolleranza cellulare all'ischemia inibendo il metabolismo degli acidi grassi e, secondariamente, stimolando il metabolismo del glucosio. Una meta-analisi di 23 studi ha dimostrato che la trimetazidina è efficace nel ridurre la comparsa di angina o ischemia da sforzo all'ECG²¹. La trimetazidina è raccomandata come agente di seconda linea dalle LG europee, mentre non è approvata negli USA.

Nicorandil esercita il suo effetto antianginoso mediante vasodilatazione: il farmaco stimola i canali del potassio. Questo farmaco, come trimetazidina, è riconosciuto dalle Linee Guida europee.

Il nuovo

Ranolazina

La ranolazina è un nuovo agente antianginoso appartenente alla classe dei modulatori metabolici. Il meccanismo d'azione con cui agisce nell'angina non è del tutto chiaro: l'ipotesi prevede che la ranolazina blocchi la corrente ritardata di sodio nel miocardio ischemico, portando alla diminuzione del calcio intracellulare e, in ultimo, alla riduzione della richiesta di ossigeno. Questo farmaco non ha effetti sulla frequenza cardiaca o sulla pressione arteriosa²².

L'efficacia della ranolazina come antianginoso è stata valutata in più studi clinici randomizzati come monoterapia e in combinazione con altri farmaci. Le Linee Guida la suggeriscono, qualora i sintomi non siano ben controllati con BB, calcio-antagonisti o nitrati o se l'ipotensione e bradicardia limitino

l'utilizzo di questi farmaci (indicazione di classe IIa delle Linee Guida europee ed americane)^{6,7}. Il costo relativamente alto e l'assenza di formulazioni generiche hanno finora limitato la sua adozione in maniera diffusa nella pratica clinica. La propensione della ranolazina a prolungare il QTc, sebbene senza un aumento delle aritmie maligne o delle morti aritmiche, unita alle interazioni farmacologiche ha contribuito a limitarne l'adozione.

Diversi studi hanno confermato l'efficacia della ranolazina nel ridurre i sintomi anginosi e il tempo di esercizio libero da angina. Il trial MARISA (Monotherapy Assessment of Ranolazine In Stable Angina) ha valutato l'efficacia della ranolazina in pazienti con angina da sforzo in trattamento con nitrati, calcioantagonisti e beta-bloccanti²³. Nei pazienti trattati, durante ergometria, si è evidenziato un significativo incremento della durata dello sforzo e un aumento del tempo di insorgenza dell'angina e del sottoslivellamento del tratto ST. Il trial CARISA (Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina) ha valutato se la ranolazina fosse in grado di migliorare il tempo di esercizio totale dei pazienti con sintomi di angina cronica, e manifestazione di angina e di ischemia dopo ridotti carichi di lavoro, nonostante l'assunzione di dosaggi standard di atenololo (50 mg), amlodipina (5 mg) o diltiazem (180 mg). Lo studio, realizzato con follow-up di 12 settimane, ha coinvolto 823 adulti con angina cronica sintomatica, che sono stati randomizzati a ricevere placebo o due diversi dosaggi di ranolazina (750 mg oppure 1000 mg x 2/die). Nei pazienti trattati con i due dosaggi di ranolazina, la durata di esercizio è aumentata di 115.6 s dal basale contro i 91.7 s dei pazienti del gruppo placebo (p=0.01). La ranolazina ha inoltre ridotto gli episodi di angina e l'impiego della nitroglicerina²⁴. In un'analisi posthoc, il gruppo trattato con ranolazina 750 e 1000 mg ha mostrato una riduzione dell'emoglobina glicosilata dello 0.48% (p=0.008) e dello 0.70% (p=0.0002), rispettivamente, verso placebo²⁵. Infine, nel trial ERICA (Efficacy of Ranolazine In Chronic Angina) è stata valutata l'efficacia della ranolazina nel trattamento cronico di pazienti con SIHD e almeno tre attacchi di angina/settimana²⁶. Nel gruppo trattato si è evidenziata una riduzione della frequenza degli attacchi anginosi e una riduzione dell'utilizzo di nitrati sublinguali.

Tuttavia, non sono finora emersi dati sulla riduzione della mortalità con ranolazina. Lo studio MERLIN-TIMI 36 ha esaminato il ruolo della ranolazina nei pazienti con ACS. Non si è dimostrato alcun miglioramento nell'endpoint composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, o ischemia ricorrente²⁷. Wilson e coll. hanno eseguito un'analisi per sottogruppi in pazienti con una storia di SIHD e hanno dimostrato una riduzione nell'endpoint primario (principalmente guidato da ischemia ricorrente più bassa) ma nessun cambiamento in merito a mortalità o MI²⁸.

Nel recente trial multicentrico randomizzato RIVER-PCI, condotto in pazienti trattati mediante PCI ma rivascolarizzati in maniera incompleta, non è emerso alcun beneficio di ranolazina nel ridurre il rischio dell'endpoint combinato rivascolarizzazione per ischemia o ricovero per angina²⁹.

Ivabradina

Livabradina è l'unico farmaco appartenente alla classe degli inibitori del nodo del seno che sia stato approvato per l'uso clinico. Agisce tramite l'inibizione della corrente tardiva del Na (nota anche come *I_f*), che controlla la de-

polarizzazione diastolica spontanea delle cellule del nodo del seno. Il trial BEAUTIFUL ha valutato l'efficacia di ivabradina nel ridurre la mortalità e la morbilità cardiovascolare in pazienti con malattia coronarica e disfunzione sistolica ventricolare sinistra. Tra il 2004 il 2006 sono stati arruolati 10.917 pazienti con malattia coronarica e frazione di eiezione ventricolare sinistra <40%. Ivabradina non ha esercitato alcun effetto sull'endpoint primario composito (HR=1.0; p=0.94)³⁰. Tuttavia, nel sottogruppo di pazienti con frequenza cardiaca a riposo >70 b/min, ivabradina ha ridotto significativamente l'incidenza degli endpoint secondari di ricovero per IMA fatale e non fatale (HR 0.64; IC 95% 0.49-0.84; p=0.001) e di rivascolarizzazione coronarica (HR 0.7; IC 95% 0.52-0.93; p=0.016). I risultati più importanti sono stati ottenuti nel sottogruppo di pazienti che presentavano angina da sforzo limitante (il 13.8% dei pazienti arruolati nello studio). In questo gruppo l'ivabradina ha significativamente ridotto (-24%) l'endpoint primario di morte cardiovascolare, ospedalizzazioni per IMA fatale e non fatale o per scompenso cardiaco (HR 0.76; IC 95% 0.58-1.00; p=0.05) e del 42% le ospedalizzazioni per IMA (HR 0.58; IC 95% 0.37-0.92; p=0.05)³⁰.

Questi dati positivi non sono stati confermati dal recente studio randomizzato SIGNIFY (Study Assessing the Morbidity-Mortality Benefits of the If Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease), condotto in pazienti affetti da coronaropatia stabile e FC a riposo >70 bpm in assenza di disfunzione ventricolare sinistra (FE >40%). Questo trial ha arruolato 19.102 pazienti e l'endpoint primario era un composito di morte per cause cardiovascolari e MI. L'ivabradina non ha ridotto l'endpoint primario nel corso di un follow-up mediano di 27.8 mesi. Il farmaco ha portato un miglioramento significativo dell'angina nei pazienti CCS >II, al prezzo di un'aumentata incidenza dell'endpoint primario in questo sottogruppo³¹. Ivabradina non è approvata negli USA per il trattamento dell'angina.

Farmaci non-antianginosi

Oltre alle terapie per il controllo dei sintomi, nella cardiopatia ischemica stabile hanno un ruolo centrale i farmaci di prognosi quali antitrombotici e statine. La popolazione SIHD presenta infatti un rischio di eventi cardiovascolari elevato, in particolare se è presente in anamnesi un pregresso MI od una rivascolarizzazione per ACS³².

La terapia antiaggregante è un caposaldo nei pazienti affetti da coronaropatia ed è rappresentata storicamente dall'aspirina³³. Recentemente, è stata valutata nel trial PEGASUS l'opportunità di una terapia antiaggregante duplice nei pazienti affetti da SIHD post-infartuale: in pazienti selezionati (a basso rischio emorragico) l'aggiunta di ticagrelor 60 mg b.i.d. a 1-3 anni di distanza dall'evento acuto ha permesso di risparmiare in 10.000 pazienti 42 eventi CV/anno al prezzo di 31 emorragie TIMI major/anno³⁴.

Nello studio COMPASS sono stati confrontati 3 regimi antitrombotici in pazienti coronaropatici (pregresso MI, angina, pregressa rivascolarizzazione coronarica percutanea o chirurgica): rivaroxaban 2.5 mg b.i.d. più ASA, rivaroxaban 5 mg b.i.d., ASA da sola: si è osservata una riduzione significativa dell'endpoint primario combinato (morte cardiovascolare, MI, stroke) nel gruppo ASA + rivaroxaban: 347 (4%) su 8.313 vs 460 (6%) su 8.261 (Hazard Ratio [HR] 0.74, 95% CI 0.65-0.86, p<0.0001)³⁵; si è osservato parallelamen-

te un aumento dei sanguinamenti con quest'ultimo trattamento rispetto alla sola ASA, tuttavia con un beneficio clinico netto a favore della terapia duplice ed una riduzione della mortalità.

La riduzione dell'infiammazione sistemica mediante un anticorpo monoclonale anti-interleuchina 1 β ha mostrato di ridurre significativamente gli eventi; canakinumab è stato testato vs placebo nel trial CANTOS in pazienti post-MI e con proteina C reattiva >2mg/dL ed ha portato ad una riduzione dei MACE: HR 0.85 (0.76-0.96) in un follow-up di 5 anni ³⁶.

Tra gli altri interventi, farmacologici e non, capaci di modificare la prognosi, sono da citare gli inibitori del sistema renina-angiotensina, il controllo del diabete, la cessazione del fumo, il controllo del peso e la riduzione del colesterolo mediante statine. In merito a quest'ultimo aspetto, il recente studio Fourier ha mostrato un'importante riduzione degli eventi CV in pazienti con anamnesi di pregresso MI, pregresso stroke od arteriopatia periferica mediante l'utilizzo di evolocumab, inibitore PCSK9; il farmaco è stato confrontato con placebo in pazienti già in trattamento con statina ad alte dosi, dimostrando così il beneficio del raggiungimento di colesterolemia LDL particolarmente ridotta ³⁷.

L'iperuricemia è stata associata ad una peggiore prognosi nei pazienti con scompenso cardiaco; alcune evidenze sembrano suggerire un impatto negativo anche nella cardiopatia ischemica, mediante un meccanismo di aumentato stress ossidativo e conseguente disfunzione endoteliale; a supporto di ciò, è emerso da alcuni studi come allopurinolo possa ridurre i sintomi anginosi e aumentare la capacità di esercizio ³⁸.

Il futuro

L'angiogenesi terapeutica mediante fattori di crescita dell'endotelio vascolare (VEGFs), per quanto promettente, è ancora prematura per una collocazione clinica ³⁹. Sono in corso importanti studi sull'impiego di cellule staminali, tuttavia non è ancora chiaro quali siano le cellule più adatte nel trattamento di pazienti con angina, così come la migliore modalità di somministrazione. L'attenzione al momento si sta concentrando sulle cellule CD34 + autologhe, che appaiono essere piuttosto promettenti ⁴⁰.

Conclusioni

La terapia medica della cardiopatia ischemica cronica è spesso sottoutilizzata, nonostante la buona efficacia, solidamente dimostrata, nella riduzione dei sintomi. Tuttavia, l'assenza di chiarezza delle LG, unita alla difficoltà nel gestire le terapie di associazione, portano ancora una grande parte dei pazienti con SHID ad essere sottoposti a PCI prima di aver ottimizzato la terapia anti-anginosa. I farmaci di più recente introduzione, ranolazina ed ivabradina, non hanno mostrato di poter modificare la prognosi dei pazienti e la loro adozione nella pratica clinica è stata tutt'altro che dirompente, tuttavia sono una risorsa importante nei pazienti ipotensi e bradicardici.

Gli scenari futuri vedranno probabilmente l'arrivo di terapie cellulari e l'utilizzo di fattori angiogenetici che potranno cambiare lo scenario nei pazienti affetti da angina refrattaria e non passibili di rivascolarizzazione. Tutta-

via, la strada per la loro concreta adozione è ancora molto lunga.

Senza dubbio, un ruolo centrale nella prognosi dei pazienti affetti da SIHD può essere svolto da misure in grado di rallentare la progressione della malattia aterosclerotica e di ridurre il rischio di eventi ischemici acuti.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A.* Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med* 2016; 4(13):256
- 2) *Tarkin JM, Kaski JC.* Pharmacological treatment of chronic stable angina pectoris. *Clin Med (Lond)* 2013; 13(1):63-70
- 3) *Gayet JL, Paganelli F, Cohen-Solal A.* Update on the medical treatment of stable angina. *Arch Cardiovasc Dis* 2011; 104(10):536-44
- 4) *Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J.* Beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318(7200):1730-7
- 5) *Bauters C, Lemesle G, Meurice T, Tricot O, de Groote P, Lamblin N.* Prognostic impact of β -blocker use in patients with stable coronary artery disease. *Heart* 2014; 100(22):1757-61
- 6) *Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al.* 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(24):e44-e164
- 7) *Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al.* 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34(38):2949-3003
- 8) *Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC, Gibson RS, Handberg E, Hill JA, et al.* Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation* 1994; 90(2):762-8
- 9) *Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, Ford I, Dargie HJ.* The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J* 1996; 17(1):96-103
- 10) *Rehnqvist N, Hjelm Dahl P, Billing E, Bjorkander I, Eriksson SV, Forsslund L, et al.* Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS). *Eur Heart J* 1996; 17(1):76-81
- 11) *Shu de F, Dong BR, Lin XF, Wu TX, Liu GJ.* Long-term beta blockers for stable angina: systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19(3):330-41
- 12) *Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, et al.* Beta-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012; 308(13):1340-9
- 13) *Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG, Weber MA, Boden WE, Hamm CW, et al.* Beta-Blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction: post hoc analysis from the CHARISMA trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014; 7(6):872-81

- 14) *Nossaman VE, Nossaman BD, Kadowitz PJ.* Nitrates and nitrites in the treatment of ischemic cardiac disease. *Cardiol Rev* 2010; 18(4):190-7
- 15) *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico.* Six-month effects of early treatment with lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together withdrawn six weeks after acute myocardial infarction: the GISSI-3 trial. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(2):337-44
- 16) *ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group.* ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345(8951):669-85
- 17) *Wei J, Wu T, Yang Q, Chen M, Ni J, Huang D.* Nitrates for stable angina: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2011; 146(1):4-12
- 18) *Kohli RS, Rodrigues EA, Hughes LO, Lahiri A, Raftery EB.* Sustained release verapamil, a once daily preparation: objective evaluation using exercise testing, ambulatory monitoring and blood levels in patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9(3):615-21
- 19) *Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, et al.* Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9437):849-57
- 20) *Bangalore S, Parkar S, Messerli FH.* Long-acting calcium antagonists in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2009; 122(4):356-65
- 21) *Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J.* Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4):CD003614
- 22) *Chaitman BR.* Ranolazine for the treatment of chronic angina and potential use in other cardiovascular conditions. *Circulation* 2006; 113(20):2462-72
- 23) *Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J, Kuch J, et al.* Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(8):1375-82
- 24) *Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, et al.* Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(3):309-16
- 25) *Timmis AD, Chaitman BR, Crager M.* Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1c in patients with chronic angina and diabetes. *Eur Heart J* 2006; 27(1):42-8
- 26) *Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, Huang IZ, Meng L, Investigators E.* Anti-anginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(3):566-75
- 27) *Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, et al.* Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007; 297(16):1775-83
- 28) *Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, Murphy SA, Karwatowska-Prokopczuk E, Buros JL, et al.* Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(17):1510-6
- 29) *Weisz G, Genereux P, Iniguez A, Zurakowski A, Shechter M, Alexander KP, et al.* Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10014):136-45

- 30) Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R, Investigators B. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9641):807-16
- 31) Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371(12):1091-9
- 32) Keach JW, Yeh RW, Maddox TM. Dual Antiplatelet Therapy in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *Curr Atheroscler Rep* 2016; 18(1):5
- 33) Goli RR, Contractor MM, Nathan A, Tuteja S, Kobayashi T, Giri J. Antiplatelet Therapy for Secondary Prevention of Vascular Disease Complications. *Curr Atheroscler Rep* 2017; 19(12):56
- 34) Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015; 372(19):1791-800
- 35) Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanan F, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10117):205-18
- 36) Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017; 377(12):1119-31
- 37) Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376(18):1713-22
- 38) Richette P, Latourte A, Bardin T. Cardiac and renal protective effects of urate-lowering therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57(suppl_1):i47-i50
- 39) Yuan R, Xin Q, Shi W, Liu W, Lee SM, Hoi P, et al. Vascular endothelial growth factor gene transfer therapy for coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther* 2018; 36(5):e12461
- 40) Povsic TJ, Henry TD, Traverse JH, Fortuin FD, Schaer GL, Kereiakes DJ, et al. The RENEW Trial: Efficacy and Safety of Intramyocardial Autologous CD34(+) Cell Administration in Patients With Refractory Angina. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9(15):1576-85