

ANGINA STABILE NEL GRANDE ANZIANO: PERCORSO DIAGNOSTICO E TERAPEUTICO

*N. Marchionni^o, F. Orso**

^oDipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica,
Università degli Studi di Firenze,
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze.

*Geriatría-UTIG, Dipartimento Medico-Geriatrico,
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze.

Abstract

L'angina stabile da sforzo rappresenta una manifestazione della cardiopatia ischemica cronica. Questa condizione ha una prevalenza che cresce all'aumentare dell'età, ma la sua diagnosi nel paziente molto anziano può essere difficoltosa per la presenza di sintomi atipici o di condizioni comorbide che determinano limitazioni funzionali, con conseguente impossibilità di eseguire sforzi fisici. Questa diagnosi può quindi essere mancata o fortemente ritardata nel paziente anziano, con potenziali conseguenze prognostiche. Il percorso diagnostico dovrà quindi essere integrato, a partire da un'anamnesi accurata, dall'utilizzo di valutazioni soprattutto strumentali volte alla ricerca di ischemia inducibile. In presenza di dimostrazione di significativa ischemia, i pazienti anziani dovrebbero avere accesso a tutti i trattamenti farmacologici e di rivascolarizzazione, mentre la scelta su quale tipo di strategia adottare (invasiva o conservativa) dovrebbe essere decisa caso per caso sulla base di una complessa valutazione multidimensionale, che comprenda anche le preferenze del paziente. Negli ultimi decenni, vari studi hanno confrontato l'efficacia di una strategia invasiva rispetto ad una strategia conservativa in pazienti con cardiopatia ischemica cronica e dimostrazione di ischemia inducibile. Purtroppo, pur in assenza di formali criteri di esclusione per età, in questi studi la popolazione anziana e molto anziana è stata sistematicamente sottorappresentata.

La cardiopatia ischemica è la principale causa di morte nel mondo e l'angina stabile ne è una frequente manifestazione, rappresentando il sintomo di esordio in circa il 50% dei casi. La presenza di angina stabile duplica il rischio di eventi cardiovascolari¹, e il rischio aumenta con l'aumentare dell'età.

Negli USA si stima che circa 7 milioni di pazienti siano affetti da angina stabile, con prevalenza che aumenta soprattutto nelle fasce di età più avanzate e raggiunge quasi il 10% al di sopra degli 85 anni². La diagnosi di angina nel paziente anziano può essere difficoltosa per la presenza di comorbidità, di limitazioni funzionali e per la frequente atipicità dei sintomi. Per questi motivi, nel paziente molto anziano con sospetta angina stabile è necessario un percorso diagnostico particolarmente integrato, che deve includere anamnesi accurata, esame clinico approfondito e test laboratoristici e strumentali personalizzati in base alle condizioni cliniche e funzionali del singolo paziente. L'anamnesi, per esempio, deve spesso essere raccolta non solo dal paziente, ma anche dai familiari, o comunque dal più diretto caregiver. La raccolta accurata dei dati anamnestici diventa cruciale nel processo diagnostico, per la frequente assenza di sintomatologia tipica che può far ritardare e addirittura mancare la diagnosi. Infatti, la sintomatologia dolorosa tipica indotta dallo sforzo con più o meno rapida regressione con il riposo, viene spesso a mancare nei pazienti più anziani per la prevalenza crescente, età-correlata, di sintomi atipici o di equivalenti anginosi, quali dispnea, dolore alla mandibola, nausea e dolore epigastrico. Inoltre, la diagnosi può essere ritardata anche dalla presenza di comorbidità che limitino le capacità funzionali, quali patologie neurologiche (pregresso stroke; malattia di Parkinson) oppure osteoarticolari (osteoartrosi), che possono limitare la comparsa di sintomi indotti da sforzo. La mancata diagnosi o il suo ritardo aumentano il rischio di eventi avversi, con più elevata incidenza di sindrome coronarica acuta, evoluzione in scompenso cardiaco, o morte improvvisa. L'esame obiettivo dovrebbe comprendere una sistematica ricerca di segni di aterosclerosi diffusa: assenza dei polsi periferici; presenza di soffi vascolari; differenza pressoria tra gli arti superiori; alterato indice pressorio caviglia/braccio. Anche di fronte a sintomi atipici, questi eventuali rilievi suggeriscono la necessità di un approfondimento diagnostico mediante test strumentali. Esami di laboratorio dovrebbero essere effettuati per valutare l'assetto glico-metabolico e il profilo lipidemico ed individuare fattori di rischio ignoti o inadeguatamente controllati, ma soprattutto per escludere condizioni come l'anemia, estremamente frequente e ad eziologia multifattoriale nel paziente anziano, che possono favorire l'ischemia miocardica da ischemia da discrepanza. Un ECG a 12 derivazioni dovrebbe essere sempre eseguito, anche se non raramente può essere di difficile interpretazione per la frequente presenza di pace-maker, disturbi della conduzione intraventricolare, ipertrofia ventricolare sinistra secondaria a ipertensione arteriosa. Queste alterazioni dell'ECG di base, la cui prevalenza aumenta all'aumentare dell'età, possono essere causa di falsa positività al test ergometrico; mentre, al contrario, deficit funzionali globali e ridotta tolleranza allo sforzo da marcato decondizionamento possono essere causa di falsa negatività. Pur tenendo in considerazione queste differenze, le attuali Linee Guida della Società Europea di Cardiologia sulla gestione dei pazienti con coronaropatia cronica stabile raccomandano l'utilizzo del test ergometrico come valutazione di primo livello nei pazienti anziani con sospetta cardiopatia ischemica, riservando l'utilizzo di test di imaging con stress farmacologico ai pazienti che non sono in grado di eseguire uno sforzo fisico adeguato³. Jeger et al. hanno dimostrato come in soggetti ultra 75enni un test da sforzo negativo eseguito in terapia farmacologica ottimale si associ ad un'ottima prognosi ad un anno⁴. Negli ultimi anni sta avendo

sempre maggiore diffusione l'utilizzo di una metodica scarsamente invasiva ma comunque in grado di fornire informazioni anatomiche dettagliate come l'angioTC coronarica. Tuttavia questa non è raccomandata nei pazienti anziani e soprattutto molto anziani, nei quali la presenza di estese calcificazioni coronariche determina una dubbia capacità di predire eventi cardiovascolari, con elevato rischio di falsi positivi. Questa tecnica che, come noto, ha un elevato valore predittivo negativo, dovrebbe quindi essere riservata a pazienti più giovani con bassa probabilità pre-test di cardiopatia ischemica, al fine di escludere la diagnosi³. Pazienti anziani con dimostrazione di ischemia ad un test non invasivo dovrebbero avere la stessa possibilità di accesso alla terapia medica ottimale e/o a studio coronarografico per eventuale rivascolarizzazione dei pazienti più giovani. Da ricordare che negli ultraottantenni sono più frequenti lesioni angiografiche ad alto rischio, come quelle del tronco comune, ma va anche tenuto presente che vi è una maggiore incidenza di complicanze associate a procedure interventistiche, in particolare di nefropatia da contrasto e all'accesso vascolare, solo in parte ridotte dall'utilizzo di strategie di profilassi come l'utilizzo di basso volume di mezzo di contrasto e di idratazione pre-procedurale o dalla scelta preferenziale dell'accesso radiale rispetto a quello femorale. Pertanto, l'indicazione alla coronarografia nei grandi anziani dovrebbe essere basata non solo sui sintomi o sull'esito di un test provocativo, ma su una valutazione multidimensionale che, in un'ottica di ponderata considerazione del rapporto rischio/beneficio, tenga in considerazione la presenza di comorbidità, il profilo cognitivo, l'autonomia funzionale esplorata con test oggettivi e specifici, la qualità della vita, e se vi siano eventuali margini di ottimizzazione della terapia farmacologica. Indipendentemente dalla strategia scelta, conservativa vs invasiva, il trattamento di pazienti molto anziani con angina stabile dovrebbe iniziare infatti da modifiche dello stile di vita e dall'implementazione della terapia medica ottimale. I principali scopi della terapia medica sono rappresentati dal miglioramento dei sintomi e dalla prevenzione degli eventi. Con queste finalità, varie classi farmacologiche possono essere usate con relativa sicurezza nel paziente anziano:

- *Nitrati*: migliorano la sintomatologia anginosa mediante vasodilatazione coronarica e venosa, con incremento del flusso coronarico e riduzione del precarico. Mentre i nitrati a breve emivita sono di incontrovertibile efficacia clinica nell'interrompere una crisi anginosa, la loro utilizzazione cronica è molto discussa sia per il frequente sviluppo di tolleranza sia per le evidenze sull'aggravamento della disfunzione endoteliale ad essi associato⁵. Inoltre, nel paziente molto anziano devono essere usati con cautela per l'elevato rischio di ipotensione ortostatica e di conseguenti sincope e cadute. Il rischio di ipotensione severa è particolarmente rilevante con l'uso concomitante di inibitori delle fosfodiesterasi per la disfunzione erettile, un'interazione della quale il paziente deve essere sempre avvisato.

- *Beta-bloccanti*: svolgono azione antianginosa riducendo cronotropismo, contrattilità e post-carico, ovvero i tre principali determinanti del consumo di ossigeno miocardico. Particolare attenzione al loro utilizzo negli anziani dovrebbe essere fatta in presenza di malattia del nodo del seno o di disturbi di conduzione A-V. La presenza di comorbidità come il diabete e soprattutto la BPCO venivano un tempo considerate controindicazione all'utilizzo di questi farmaci, tuttavia i beta-bloccanti beta-1 selettivi, come il bisoprololo, hanno

dimostrato di essere sicuri e ben tolleranti anche in questi casi. Assolutamente sconsigliata, soprattutto nei molto anziani, è l'associazione di beta-bloccanti con calcio-antagonisti non-diidropiridinici (diltiazem e verapamil).

- *Calcioantagonisti*: agiscono mediante vasodilatazione e riduzione delle resistenze periferiche, ma i non-diidropiridinici anche attraverso un effetto cronotropo e inotropo negativo. Sono un gruppo eterogeneo che comprende sia farmaci a prevalente selettività vascolare (diidropiridinici: amlodipina, nifedipina, felodipina), sia sostanze (verapamil, diltiazem) che riducono la frequenza cardiaca. I primi devono essere utilizzati con cautela nel paziente molto anziano per il rischio, già descritto per i nitrati, di episodi ipotensivi, mentre i secondi possono avere un effetto inotropo negativo, ed effetti cronotropo e dromotropo negativo anche rilevanti (soprattutto in associazione con i beta-bloccanti) e possono essere causa di stipsi - fino allo sviluppo di fecaloma - e di ritenzione urinaria acuta in pazienti molto anziani con ipertrofia prostatica.

- *Ivabradina*: farmaco cronotropo negativo che agisce inibendo selettivamente la corrente I(f) a livello del nodo seno-atriale, senza alcun effetto sulla contrattilità e sulla pressione arteriosa. È stato inizialmente approvato dall'EMA per il trattamento dell'angina stabile nei pazienti intolleranti al trattamento beta-bloccante o non ottimamente controllati con terapia beta-bloccante. I maggiori benefici si hanno tuttavia in combinazione con la terapia beta-bloccante e questa associazione è ottimamente tollerata anche nei pazienti anziani ⁶.

- *Ranolazina*: inibitore della corrente tardiva del sodio con effetti anti-ischemici e metabolici. Nel 2009 l'EMA ha approvato la ranolazina in pazienti con angina stabile non adeguatamente controllati con la terapia di prima linea (beta-bloccanti e calcio-antagonisti diidropiridinici).

Negli ultimi quarant'anni molti studi ^{1,2} - sia trial clinici randomizzati che registri - hanno confrontato strategia conservativa e invasiva per valutarne gli effetti prognostici in pazienti con cardiopatia ischemica cronica, oppure per individuare caratteristiche anatomiche (ad es.: interessamento del tronco comune, malattia multivasale) o funzionali (ad es.: estensione dell'area ischemica, funzione ventricolare sinistra) eventualmente associate a vantaggio di una strategia rispetto all'altra.

Nei primi trial condotti negli anni '70, come il Veterans Administration (VA) Study ⁷, il Coronary Artery Surgery Study (CASS) ⁸ e l'European Cooperative Surgery Study (ECSS) ⁹, sono stati confrontati pazienti sottoposti a rivascolarizzazione chirurgica e pazienti trattati con "terapia medica" (essenzialmente aspirina, nitrati e beta-bloccanti in circa il 50% dei pazienti), con risultati controversi: neutri i primi due, mentre l'ECSS ha concluso per un vantaggio prognostico a 5 anni della chirurgia rispetto alla terapia medica. Questi trial, seppure con evidenti limiti, hanno avuto l'importanza di individuare pazienti a maggior rischio, nei quali la rivascolarizzazione sembrava avere un chiaro beneficio in termini prognostici (ad es.: pazienti con malattia del tronco comune) e che sono stati quindi esclusi da tutti i trial successivi. Tuttavia, in questi studi gli anziani erano sottorappresentati o addirittura assenti: si pensi, ad esempio, che un'età inferiore a 65 anni era fra i criteri di inclusione nello studio ECSS. Nel corso degli anni, la terapia medica si è molto evoluta grazie all'individuazione di processi fisiopatologici che hanno portato alla scoperta e all'introduzione di nuovi farmaci, e il confronto fra le due strategie è stato testato in trial più recenti con terapie farmacologiche ottimizzate. Il Clinical

Outcomes Using Revascularization (COURAGE) trial¹⁰, che ha randomizzato pazienti con angina Canadian Class I-II (una buona parte dei quali con dimostrazione di ischemia), a PCI e terapia medica intensiva oppure alla sola terapia medica intensiva, e il By-pass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI-2D)¹¹ trial, che ha randomizzato pazienti diabetici asintomatici o con angina lieve ed evidenza di ischemia a rivascolarizzazione mediante PCI o CABG oppure a sola terapia medica, hanno fallito nel dimostrare una superiorità della strategia di rivascolarizzazione rispetto alla terapia medica conservativa. Entrambi i trial presentavano però serie limitazioni: basti pensare alla bassa percentuale di utilizzo di stent medicati (appena il 2.7% nel COURAGE e circa un terzo nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione percutanea nel BARI-2D) e l'elevato numero di cross-over nel follow-up di pazienti randomizzati a strategia conservativa verso la strategia invasiva (34% nel COURAGE e 46% nel BARI-2D). Più recentemente, il Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation 2 (FAME 2) study¹² è stato il primo trial clinico condotto in pazienti con angina stabile che ha confrontato una strategia conservativa basata sulla sola terapia medica ottimale con una strategia invasiva basata su terapia medica ottimale associata a una strategia di rivascolarizzazione "ottimale", guidata dalla misura della Fractional Flow Reserve (FFR) e con l'utilizzo di stent medicati di seconda generazione. Lo studio è stato interrotto precocemente (dopo arruolamento di poco più del 50% dei pazienti previsti e appena 7 mesi di FU medio) per superiorità della strategia invasiva rispetto a quella conservativa sull'endpoint composto di morte, infarto miocardico e rivascolarizzazioni urgenti. Va però sottolineato che questo vantaggio era determinato essenzialmente dal più "soft" dei componenti dell'endpoint primario (riduzione delle rivascolarizzazioni coronariche definite come urgenti), mentre nessun beneficio è stato osservato sugli altri due outcome. Tuttavia, queste evidenze possono difficilmente essere estese ai pazienti più anziani poiché, come mostrato in tabella I, la popolazione inclusa in questi trial era tutt'altro che geriatrica. Questo bias di selezione è inappropriato e sembra essere ingiustificato anche alla luce del TIME (Trial of Invasive versus Medical therapy) study¹³, che ha randomizzato 301 pazienti con angina con età ≥ 75 anni (media 80) a strategia invasiva o conservativa e nel quale i pazienti rivascolarizzati avevano - ad un anno di follow-up - un migliore e più precoce controllo dei sintomi, oltre che una migliore qualità della vita, anche se in assenza di benefici su endpoint hard. A quattro anni, tuttavia, i pazienti rivascolarizzati avevano un beneficio anche in termini di sopravvivenza (76 vs 46%; $P < 0.0027$)¹⁴.

Attualmente è in corso l'International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial (ClinicalTrials.gov number NCT01471522), che è un trial clinico randomizzato, internazionale, multicentrico, finanziato dall'NIH/NHLBI. Il trial sta confrontando in pazienti con cardiopatia ischemia stabile e dimostrazione di ischemia di grado almeno moderato (mediante test ergometrico, ecostress, scintigrafia o RMN), una strategia conservativa basata sulla terapia medica ottimale rispetto a una strategia invasiva, nella quale la terapia medica ottimale viene da subito associata ad una valutazione angiografica, con l'obiettivo di eseguire una rivascolarizzazione ottimale (a giudizio del cardiologo, chirurgica mediante CABG oppure percutanea guidata dall'FFR e con utilizzo di stent di seconda

generazione) sull'endpoint composito di morte da cause cardiovascolari e infarto miocardico. In considerazione dei limiti dei trial sopraccitati e in attesa dei risultati di questo ulteriore trial, sperando che vengano inclusi pazienti più anziani e più rappresentativi del mondo clinico reale, la decisione su rivascularizzare o trattare in modo conservativo pazienti molto anziani con angina da sforzo è una scelta clinica molto complessa, che non può contare sulle indicazioni di Linee Guida ma deve essere fortemente individualizzata attraverso - come già detto - un processo di valutazione multidimensionale geriatrica.

Tabella 1 - Trial clinici di confronto fra strategie conservative e invasive in pazienti con cardiopatia ischemica cronica.

<i>Trial</i>	<i>Pazienti randomizzati</i>	<i>Età media</i>	<i>FU (aa)</i>	<i>Risultato</i>
Courage ⁹	2287	61	4.7	Primary endpoint: Morte o IM non fatale PCI vs OMT 19.0% vs 18.5% HR, 1.05; 95% CI, 0.87-1.27; P=0.62
Bari 2D ¹⁰	2368	62	5.0	Primary endpoint: Morte rivascularizzazione (PCI or CABG) vs OMT 5.9% vs. 5.7%; P=0.38
FAME 2 ¹¹	888	63	2.0	Primary endpoint: Morte da tutte le cause, IM non fatale, rivascularizzazioni urgenti 8.1% vs 19.5%; HR, 0.39; 95% CI 0.26-0.57; P<0.001

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al.* Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA* 2010; 304:1350-7
- 2) *Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al.* Heart disease and stroke statistics - 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131(4):e29-322
- 3) *Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S. et al.* 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
- 4) *Jeger RV, Zellweger MJ, Kaiser C, Grize L, Osswald S, Buser PT et al.* Prognostic value of stress testing in patients over 75 years of age with chronic angina. *Chest* 2004; 125:1124-31
- 5) *Giuseppe C, Paul J, Hans-Ulrich I.* Use of nitrates in ischemic heart disease. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16:1567-72
- 6) *Müller-Werdan U, Stöckl G, Ebel H, Nuding S, Höpfner F, Werdan K; ADDI-*

- TIONS Study Investigators*. Ivabradine in combination with beta-blocker reduces symptoms and improves quality of life in elderly patients with stable angina pectoris: age-related results from the ADDITIONS study. *Exp Gerontol* 2014 Nov; 59:34-41
- 7) *Detre K, Takaro T, Hultgren H, et al.* Long-term mortality and morbidity results of the Veterans Administration randomized trial of coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1985; 72(6 Pt 2):V84-V89
 - 8) *CASS Principal Investigators*. Myocardial infarction and mortality in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) randomized trial. *N Engl J Med* 1984; 310:750-758
 - 9) *Varnauskas E, Olsson S, Carlstrom E, Karlsson T.* Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. *Lancet* 1982; 320:1173-80
 - 10) *Boden W, O'Rourke R, Teo K et al.* Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356:1503-16
 - 11) *Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, et al.* The BARI 2D Randomized Trial of Different Treatment Strategies in Type 2 Diabetes Mellitus with Stable Ischemic Heart Disease. Impact of Treatment Strategy on Cardiac Mortality and Myocardial Infarction. *Circulation* 2009; 120(25):2529-40
 - 12) *De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, et al.* Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2014 Sep 25; 371(13):1208-17
 - 13) *The TIME Investigators*. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet* 2001; 358:951-957
 - 14) *Pfisterer M.* Long-term outcome in elderly patients with chronic angina managed invasively versus by optimized medical therapy: four-year follow-up of the randomized Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME). *Circulation* 2004; 110:1213-18