- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Linee guida ESC 2024 per la gestione delle sindromi coronariche croniche

elaborate dalla task force per la gestione delle sindromi coronariche croniche della Società Europea di Cardiologia (ESC) *sotto l'egida della European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*

Autori/Membri della Task Force

Christiaan Vrints (Chairperson) (Belgio), Felicita Andreotti (Chairperson) (Italia), Konstantinos C. Koskinas (Coordinatore della Task Force) (Svizzera), Xavier Rossello (Coordinatore della Task Force) (Spagna), Marianna Adamo (Italia), James Ainslie (UK), Adrian Paul Banning (UK), Andrzej Budaj (Polonia), Ronny R. Buechel (Svizzera), Giovanni Alfonso Chiariello (Italia), Alaide Chieffo (Italia), Ruxandra Maria Christodorescu (Romania), Christi Deaton (UK), Torsten Doenst[1] (Germania), Hywel W. Jones (UK), Vijay Kunadian (UK), Julinda Mehilli (Germania), Milan Milojevic[1] (Serbia), Jan J. Piek (Olanda), Francesca Pugliese (UK), Andrea Rubboli (Italia), Anne Grete Semb (Norvegia), Roxy Senior (UK), Jurrien M. ten Berg (Olanda), Eric Van Belle (Francia), Emeline M. Van Craenenbroeck (Belgio), Rafael Vidal-Perez (Spagna), Simon Winther (Danimarca), ESC Scientific Document Group

Revisori del Documento

Michael Borger (Coordinatore CPG) (Germania), Ingibjörg J. Gudmundsdóttir (Coordinatore CPG) (Islanda), Juhani Knuuti (Coordinatore CPG) (Finlandia), Ingo Ahrens (Germania), Michael Böhm (Germania), Sergio Buccheri (Italia), Davide Capodanno (Italia), Evald Høj Christiansen (Danimarca), Jean-Philippe Collet[†] (Francia), Kenneth Dickstein (Norvegia), Christian Eek (Norvegia), Volkmar Falk (Germania), Peter A. Henriksen (UK), Borja Ibanez (Spagna), Stefan James (Svezia), Sasko Kedev (Macedonia), Lars Køber (Danimarca), Martha Kyriakou (Cipro), Emma F. Magavern (UK), Angelia McInerny (Irlanda), Caius Ovidiu Mersha (Romania), Borislava Mihaylova (UK), Richard Mindham (UK), Lis Neubeck (UK), Franz-Josef Neumann (Germania), Jens Cosedis Nielsen (Danimarca), Pasquale Paolisso (Italia), Valeria Paradies (Olanda), Agnes A. Pasquet (Belgio), Massimo Piepoli (Italia), Eva Prescott (Danimarca), Amina Rakisheva (Kazakistan), Bianca Rocca (Italia), Marc Ruel (Canada), Sigrid Sandner (Austria), Antti Saraste (Finlandia), Karolina Szummer (Svezia), Ilonca Vaartjes (Olanda), William Wijns (Irlanda), Stephan Windecker (Svizzera), Adam Witkowsky (Polonia), Marija Zdrakovic (Serbia), Katja Zeppenfeld (Olanda)

[1]Rappresentante della European Association for Cardio-Thoracic Surgery.
[†]Il Prof. Collet è venuto a mancare durante l'elaborazione di queste linee guida ed il suo contributo è stato come sempre determinante

Organismi specialistici ESC che hanno partecipato alla stesura di questo documento:

Associazioni: Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Heart Failure Association (HFA).

Comitati: Council for Cardiology Practice.

Gruppi di Lavoro: Cardiovascular Pharmacotherapy, Cardiovascular Surgery, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, Thrombosis.

Forum dei Pazienti

Disclaimer: Le Linee Guida ESC esprimono l'opinione dell'ESC e si basano su un'accurata valutazione delle conoscenze medico-scientifiche e delle evidenze disponibili al momento della loro stesura. L'ESC non ha alcuna responsabilità nel caso di contraddizioni, divergenze e/o ambiguità tra le Linee Guida ESC e le altre raccomandazioni o linee guida ufficiali emanate dalle autorità competenti in materia di sanità pubblica, in particolare in riferimento al buon uso dell'assistenza sanitaria e delle strategie terapeutiche. I medici sono invitati a prendere in considerazione le Linee Guida ESC nel loro esercizio del giudizio clinico e nella definizione ed implementazione di strategie preventive, diagnostiche e terapeutiche. Va tuttavia precisato che esse non sopperiscono alla responsabilità individuale di ciascun medico di dover prendere le decisioni più appropriate in rapporto alle specifiche condizioni di ciascun paziente, dopo consultazione con il paziente stesso o con il suo medico curante quando indicato o necessario. Analogamente, esse non esentano il medico dal tenere in debita considerazione gli aggiornamenti delle raccomandazioni o delle linee guida ufficiali emanate dalle autorità competenti in materia di sanità pubblica al fine di gestire ciascun paziente alla luce dei dati scientificamente riconosciuti ai sensi dei rispettivi obblighi etici e professionali. È inoltre responsabilità del medico verificare le normative vigenti circa l'utilizzo di ciascun farmaco o dispositivo medico al momento della loro prescrizione. In considerazione del fatto che il linguaggio tecnico può essere passibile di fraintendimenti, si fa presente che l'ESC declina ogni responsabilità al riguardo.

Permessi: I contenuti di queste Linee Guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) sono pubblicati unicamente a scopo educazionale e per utilizzo personale. Non è consentito un utilizzo commerciale. Nessuna parte delle Linee Guida ESC può essere tradotta o riprodotta in alcuna forma senza previa autorizzazione scritta dell'ESC. La richiesta di autorizzazione può essere indirizzata alla Oxford University Press, editore dello *European Heart Journal* incaricata della gestione di tali autorizzazioni per conto dell'ESC (journals.permissions@oup.com).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

© 2024 Società Europea di Cardiologia – Tutti i diritti riservati. Per la richiesta di permessi: journals.permissions@oup.com

Tradotto da: 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes (*Eur Heart J* 2024;45:3415-3537 – doi: 10.1093/eurheartj/ehae177). Traduzione a cura dell'Italian Federation of Cardiology, l'ESC non è in alcun modo responsabile dei contenuti della versione tradotta.

G Ital Cardiol 2024;25(12):e1-e132

Parole chiave. Angina stabile; Aterosclerosi; Heart team; Ischemia miocardica; Linee guida; Malattia microvascolare; Outcome; Probabilità clinica; Rivascolarizzazione miocardica; PREMs; Processo decisionale condiviso; PROMs; Sindromi coronariche croniche; Terapia antianginosa; Terapia antitrombotica; Terapia ipolipemizzante; Test/algoritmo diagnostico; Vasospasmo.

SOMMARIO

1. Prefazione 5
2. Introduzione 7
2.1. Evoluzione dei concetti fisiopatologici delle sindromi coronariche croniche 7
2.2. Sindromi coronariche croniche: presentazioni cliniche (Figura 1) 7
2.3. Cambiamento dell'epidemiologia e delle strategie gestionali 9
2.4. Le novità 9
3. Approccio graduale alla gestione iniziale dei pazienti con sospetta sindrome coronarica cronica 19
3.1. STEP 1: Valutazione clinica generale 19
3.1.1. Anamnesi, diagnosi differenziale ed esame obiettivo 19
3.1.2. Test di base: elettrocardiogramma a 12 derivazioni e test biochimici 22
3.1.2.1. Elettrocardiogramma 22
3.1.2.2. Test biochimici 23
3.2. STEP 2: Ulteriori valutazioni 24
3.2.1. Probabilità clinica pre-test di malattia coronarica aterosclerotica ostruttiva 24
3.2.2. Ecocardiografia transtoracica e risonanza magnetica cardiaca a riposo 25
3.2.3. Elettrocardiogramma da sforzo 27
3.2.4. Radiografia del torace 28
3.2.5. Monitoraggio elettrocardiografico ambulatoriale 28
3.3. STEP 3: Conferma della diagnosi 28
3.3.1. Imaging anatomico: angio-tomografia computerizzata coronarica 28
3.3.1.1. Imaging di perfusione con tomografia computerizzata 28
3.3.1.2. Prognosi, caratteristiche della placca e opportunità per migliorare l'outcome 28
3.3.1.3. Prerequisiti necessari per l'angio-tomografia computerizzata coronarica 29
3.3.2. Imaging funzionale 29
3.3.2.1. Ecocardiografia da stress 29
3.3.2.2. Scintigrafia miocardica di perfusione – tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo 30
3.3.2.3. Tomografia ad emissione di positroni-tomografia computerizzata 31
3.3.2.4. Risonanza magnetica cardiaca 31
3.3.2.5. Test non invasivi per la valutazione della disfunzione microvascolare 32
3.3.3. Test invasivi 33
3.3.3.1. Angiografia coronarica invasiva 33
3.3.3.2. Valutazione funzionale della severità della stenosi epicardica per guidare la rivascolarizzazione coronarica 34
3.3.3.3. Valutazione della disfunzione microvascolare 35
3.3.3.4. Test per vasospasmo coronarico 35
3.3.4. Algoritmo diagnostico e scelta del test appropriato 36
3.3.5. Valutazione del rischio di eventi avversi 41
3.4. STEP 4: Terapia iniziale 43
4. Terapia diretta dalle linee guida 43
4.1. Educazione del paziente, ottimizzazione dello stile di vita per il controllo dei fattori di rischio ed esercizio fisico 43
4.1.1. Educazione del paziente 43
4.1.2. Principali interventi sullo stile di vita per il controllo dei fattori di rischio 43
4.1.2.1. Fumo e abuso di sostanze 44
4.1.2.2. Gestione del peso corporeo 44
4.1.2.3. Alimentazione e alcool 45
4.1.2.4. Salute mentale 45
4.1.2.5. Attività fisica e sedentarietà 45
4.1.3. Esercizio fisico 45
4.2. Terapia antianginosa/anti-ischemica 46
4.2.1. Strategia generale 46
4.2.2. Betabloccanti 47
4.2.3. Terapia di combinazione 47
4.3. Terapia farmacologica per la prevenzione degli eventi 49
4.3.1. Farmaci antitrombotici 49
4.3.1.1. Farmaci antiaggreganti piastrinici 49
4.3.1.1.1. Monoterapia con aspirina 49
4.3.1.1.2. Monoterapia con inibitore orale del recettore $P2Y_{12}$ 50
4.3.1.1.2.1. Clopidogrel in monoterapia 50
4.3.1.1.2.2. Monoterapia con ticagrelor 50
4.3.1.1.3. Duplice terapia antiaggregante piastrinica dopo procedura coronarica percutanea 52
4.3.1.1.4. Terapia antitrombotica intensiva prolungata 52
4.3.1.1.5. Duplice terapia antiaggregante piastrinica guidata dal genotipo e dal fenotipo 54
4.3.1.2. Terapia anticoagulante 54
4.3.1.2.1. Monoterapia con anticoagulante orale 54
4.3.1.2.2. Combinazione di terapia anticoagulante e antiaggregante piastrinica dopo procedura coronarica percutanea in pazienti con sindrome coronarica cronica con FA o altra indicazione alla terapia anticoagulante orale 55
4.3.1.3. Bypass aortocoronarico e terapia antitrombotica 55
4.3.1.4. Inibitori di pompa protonica 56
4.3.2. Farmaci ipolipemizzanti 58
4.3.3. Inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone/inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilisina 59
4.3.4. Inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 e agonisti recettoriali del glucagon-like peptide-1 59
4.3.5. Agenti antinfiammatori per la prevenzione di eventi 60
4.4. Intervento di rivascolarizzazione nei pazienti con sindrome coronarica cronica 61
4.4.1. Indicazione appropriata alla rivascolarizzazione miocardica 61
4.4.2. Ulteriori considerazioni sui pazienti con ridotta funzione sistolica del ventricolo sinistro: vitalità miocardica, rivascolarizzazione e relativa modalità 62
4.4.3. Considerazioni aggiuntive – rivascolarizzazione completa versus incompleta 63
4.4.4. Valutazione del rischio clinico e della complessità anatomica 63
4.4.5. Scelta della modalità di rivascolarizzazione miocardica 64
4.4.5.1. Pazienti con malattia coronarica mono- o bivasale 64
4.4.5.2. Pazienti con lesioni del tronco comune non protetto 64
4.4.5.3. Pazienti con malattia coronarica multivasale 66
4.4.5.4. Impatto della guida di pressione intracoronarica nei pazienti con malattia coronarica multivasale sottoposti a procedura coronarica percutanea 66
4.4.5.5. Procedura coronarica percutanea virtuale: mappaggio della pressione intracoronarica in combinazione con l'anatomia coronarica per la pianificazione della procedura 67
4.4.5.6. Impatto della guida con imaging intracoronarico sui pazienti con malattia coronarica multivasale sottoposti a procedura coronarica percutanea 67
4.4.5.7. Rivascolarizzazione ibrida in pazienti con malattia coronarica multivasale 67
4.4.6. Processo decisionale condiviso tra medico e paziente in merito all'esecuzione e alla modalità dell'intervento di rivascolarizzazione 68
4.4.7. Protocolli istituzionali, percorsi clinici e qualità dell'assistenza 71
5. Valutazione e trattamento ottimali in particolari categorie di pazienti 71
5.1. Malattia coronarica e scompenso cardiaco 71

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

5.2. Angina/ischemia in assenza di malattia coronarica ostruttiva 73
5.2.1. Definizione 73
5.2.2. Angina/ischemia con endotipi non ostruttivi delle arterie coronarie 74
5.2.2.1. Angina microvascolare 74
5.2.2.2. Angina vasospastica epicardica 74
5.2.3. Presentazioni cliniche 74
5.2.4. Prognosi a breve e a lungo termine 74
5.2.5. Diagnosi 75
5.2.5.1. Diagnosi non invasiva 75
5.2.5.2. Test coronarico funzionale invasivo 75
5.2.5.2.1. Test coronarico funzionale di base 75
5.2.5.2.2. Test di vasomotilità coronarica 75
5.2.6. Gestione dell'angina/ischemia in assenza di malattia coronarica ostruttiva 76
5.3. Altre categorie specifiche di pazienti 79
5.3.1. Adulti di età avanzata 79
5.3.2. Differenze di sesso nelle sindromi coronariche croniche 80
5.3.3. Pazienti ad alto rischio emorragico 80
5.3.4. Malattie reumatiche infiammatorie 80
5.3.5. Ipertensione 80
5.3.6. Fibrillazione atriale 80
5.3.7. Valvulopatia 81
5.3.8. Malattia renale cronica 81
5.3.9. Cancro 81
5.3.10. Trattamento ottimale dei pazienti con virus dell'immunodeficienza umana 81
5.3.11. Gruppi di diversa etnia e status socioeconomico 82
5.4. Screening della malattia coronarica nei soggetti asintomatici 83
6. Follow-up e assistenza a lungo termine 83
6.1. La voce del paziente 83
6.1.1. Comunicazione 83
6.1.2. Depressione e ansia 84
6.2. Aderenza e persistenza 84
6.2.1. Aderenza ad uno stile di vita sano 84
6.2.1.1. Perché le modifiche comportamentali sono difficili 85
6.2.1.2. Come modificare il comportamento e seguire uno stile di vita salutare 86
6.2.1.3. Salute digitale e mHealth 87
6.2.1.4. Come valutare l'aderenza 87
6.2.2. Aderenza alla terapia medica 87
6.2.2.1. Strategie per migliorare l'aderenza alla terapia farmacologica 87
6.2.2.2. Strategie di mHealth per l'aderenza alla terapia farmacologica 87
6.3. Diagnosi di progressione della malattia 88
6.3.1. Fattori di rischio per eventi ricorrenti di malattia coronarica 88
6.3.2. Organizzazione del follow-up a lungo termine 88
6.3.3. Test diagnostici non invasivi 90
6.4. Trattamento in caso di insuccesso della rivascolarizzazione miocardica 91
6.4.1. Insuccesso della procedura coronarica percutanea 91
6.4.2. Gestione del fallimento del graft dopo bypass aortocoronarico 91
6.5. Angina/ischemia ricorrente o refrattaria 92
6.6. Trattamento delle complicanze della malattia 93
7. Messaggi chiave..... 93
8. Le lacune nelle evidenze 94
9. "Cosa fare" e "cosa non fare": i messaggi delle linee guida 95
10. Tabelle delle evidenze 103
11. Bibliografia 103

TABELLE DELLE RACCOMANDAZIONI

Tabella 1 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la raccolta dell'anamnesi, la valutazione dei fattori di rischio e l'esecuzione dell'elettrocardiogramma a riposo nei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica (Tabella 1 delle evidenze) 22
Tabella 2 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i test biochimici di base nella valutazione diagnostica iniziale dei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica (Tabella 2 delle evidenze) 23
Tabella 3 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per stimare, aggiustare e riclassificare la probabilità di malattia coronarica ostruttiva durante la valutazione diagnostica iniziale dei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica (Tabella 3 delle evidenze) 25
Tabella 4 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'ecocardiografia transtoracica a riposo e la risonanza magnetica cardiaca nella valutazione diagnostica iniziale dei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica (Tabella 4 delle evidenze) 25
Tabella 5 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'ECG da sforzo nella valutazione diagnostica iniziale dei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica (Tabella 5 delle evidenze) 27
Tabella 6 delle raccomandazioni – Raccomandazione per la radiografia del torace nella valutazione diagnostica iniziale dei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica (Tabella 6 delle evidenze) 28
Tabella 7 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il monitoraggio ECG ambulatoriale nella valutazione diagnostica iniziale dei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica (Tabella 7 delle evidenze) 28
Tabella 8 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i test di imaging anatomico non invasivi nella valutazione diagnostica iniziale dei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica – angio-tomografia computerizzata coronarica se disponibile ed eseguibile da operatori esperti (Tabella 8 delle evidenze) 29
Tabella 9 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i test non invasivi nella valutazione diagnostica iniziale dei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica – ecocardiografia da stress, se disponibile ed eseguibile da operatori esperti (Tabella 9 delle evidenze) 30
Tabella 10 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i test di imaging funzionale non invasivi nella valutazione diagnostica iniziale dei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica – tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo/tomografia ad emissione di positroni-risonanza magnetica cardiaca – da stress e a riposo – se disponibili ed eseguibili da operatori esperti (Tabella 10 delle evidenze) 32
Tabella 11 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'angiografia coronarica invasiva nella valutazione diagnostica dei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica (Tabella 11 delle evidenze) 33
Tabella 12 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione funzionale della severità delle stenosi coronariche epicardiche all'angiografia coronarica invasiva per guidare l'intervento di rivascolarizzazione (Tabella 12 delle evidenze) 35
Tabella 13 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la scelta del test diagnostico iniziale nei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica (Tabella 13 delle evidenze) 41
Tabella 14 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la definizione di elevato rischio di eventi avversi (Tabella 14 delle evidenze) 43
Tabella 15 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la riduzione del rischio cardiovascolare, le modifiche dello stile di vita e gli interventi di esercizio fisico nei pazienti con sindrome coronarica cronica (Tabella 15 delle evidenze) 46
Tabella 16 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia antianginosa nei pazienti con sindrome coronarica cronica (Tabella 16 delle evidenze) 49
Tabella 17 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia antitrombotica nei pazienti con sindrome coronarica cronica (Tabella 17 delle evidenze) 56
Tabella 18 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia ipolipemizzante nei pazienti con sindrome coronarica cronica (Tabella 18 delle evidenze) 58
Tabella 19 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia con inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 e/o agonisti recettoriali del glucagon-like peptide-1 nei pazienti con sindrome coronarica cronica (Tabella 19 delle evidenze) 60
Tabella 20 delle raccomandazioni – Raccomandazione per la terapia antinfiammatoria nei pazienti con sindrome coronarica cronica (Tabella 20 delle evidenze) 60
Tabella 21 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina nei pazienti con sindrome coronarica cronica (Tabella 21 delle evidenze) 61
Tabella 22 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'intervento di rivascolarizzazione nei pazienti con sindrome coronarica cronica (Tabella 22 delle evidenze) 68
Tabella 23 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la modalità di rivascolarizzazione nei pazienti con sindrome coronarica cronica (Tabella 23 delle evidenze) 70

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Tabella 24 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con sindrome coronarica cronica e scompenso cardiaco cronico (Tabella 24 delle evidenze)....72
Tabella 25 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la diagnosi e il trattamento dei pazienti con angina/ischemia in assenza di malattia coronarica ostruttiva (Tabella 25 delle evidenze)....79
Tabella 26 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i pazienti di età avanzata, di sesso femminile, ad alto rischio emorragico, con comorbilità e di diversa etnia e condizione sociale (Tabella 26 delle evidenze)....82
Tabella 27 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per lo screening della malattia coronarica nei soggetti asintomatici (Tabella 27 delle evidenze)....83
Tabella 28 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'aderenza alla terapia farmacologica e alle modifiche dello stile di vita (Tabella 28 delle evidenze)....88
Tabella 29 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la diagnosi di progressione della malattia nei pazienti con sindrome coronarica cronica accertata (Tabella 29 delle evidenze)....90
Tabella 30 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento in caso di insuccesso della rivascolarizzazione (Tabella 30 delle evidenze)....92
Tabella 31 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i pazienti con angina/ischemia ricorrente o refrattaria (Tabella 31 delle evidenze)....92

ELENCO DELLE TABELLE

Tabella 1. Classi delle raccomandazioni 6
Tabella 2. Livelli di evidenza....6
Tabella 3. Principali nuove raccomandazioni delle linee guida 2024 9
Tabella 4. Modifiche delle raccomandazioni....14
Tabella 5. Classificazione della severità dell'angina da sforzo secondo la Canadian Cardiovascular Society 22
Tabella 6. Panoramica dei test non invasivi di prima scelta utilizzati per la valutazione dei pazienti con sospetta sindrome coronarica cronica....39
Tabella 7. Consigli pratici per gli interventi e il counseling sullo stile di vita 44
Tabella 8. Opzioni di terapia antitrombotica intensiva prolungata 54
Tabella 9. Riassunto delle evidenze derivate dai trial sul confronto tra procedura coronarica percutanea versus bypass aortocoronarico nei pazienti con malattia del tronco comune....65
Tabella 10. "Cosa fare" e "cosa non fare" 95

ELENCO DELLE FIGURE

Figura 1. (Illustrazione centrale) Presentazioni cliniche delle sindromi coronariche croniche e meccanismi di ischemia miocardica....8
Figura 2. Approccio graduale alla gestione iniziale dei pazienti con sospetta sindrome coronarica cronica 20
Figura 3. Principali sintomi delle sindromi coronariche croniche: angina e dispnea da sforzo 21
Figura 4. Stima della probabilità clinica di malattia coronarica ostruttiva....26
Figura 5. Aggiustamento e riclassificazione della stima di probabilità clinica di malattia coronarica ostruttiva 36
Figura 6. Test appropriati di prima scelta nei soggetti sintomatici con sospetta sindrome coronarica cronica 37
Figura 7. Gestione iniziale dei soggetti sintomatici con sospetta sindrome coronarica cronica....38
Figura 8. Conferma o esclusione di malattia coronarica ostruttiva funzionalmente significativa mediante imaging anatomico (angio-tomografia computerizzata coronarica) e funzionale (ecocardiografia da stress con dobutamina) sequenziale....40
Figura 9. Possibili combinazioni di farmaci antianginosi 48
Figura 10. Farmaci antitrombotici per il trattamento delle sindromi coronariche croniche: target farmacologici....51
Figura 11. Terapia antitrombotica nei pazienti con sindrome coronarica cronica sottoposti a procedura coronarica percutanea 53
Figura 12. Prevalenza delle caratteristiche tipiche della malattia nei pazienti con ANOCA/INOCA indirizzati a test funzionale invasivo 73
Figura 13. Algoritmo diagnostico per i pazienti con angina/ischemia in assenza di malattia coronarica ostruttiva 76
Figura 14. Protocollo per il test provocativo di vasospasmo....77
Figura 15. Trattamento dei pazienti con angina/ischemia in assenza di malattia coronarica ostruttiva 78
Figura 16. Azioni da intraprendere nelle cinque dimensioni per l'aderenza alla terapia....85
Figura 17. Strategie per l'aderenza a lungo termine ad uno stile di vita sano 86
Figura 18. Approccio per il follow-up dei pazienti con sindrome coronarica cronica accertata....89

ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

ACE-I	inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina
Ach	acetilcolina
AKI	danno renale acuto
ALPHEUS	Assessment of Loading with the P2Y12 Inhibitor Ticagrelor or Clopidogrel to Halt Ischemic Events in Patients Undergoing Elective Coronary Stenting
ANOCA	angina in assenza di malattia coronarica ostruttiva
AQVA	Angio-based Quantitative Flow Ratio Virtual PCI Versus Conventional Angio-guided PCI in the Achievement of an Optimal Post-PCI QFR
ARB	antagonista recettoriale dell'angiotensina
ARC-HBR	Academic Research Consortium for High Bleeding Risk
ARNI	inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilisina
ART	terapia antiretrovirale
ASCVD	malattia cardiovascolare aterosclerotica
ASE	American Society of Echocardiography
AUGUSTUS	Open-Label, 2 × 2 Factorial, Randomized Controlled, Clinical Trial to Evaluate the Safety of Apixaban versus Vitamin K Antagonist e Aspirin versus Aspirin Placebo in Patients with FA and Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention
AVK	antagonista della vitamina K
BARC	Bleeding Academic Research Consortium
BBS	blocco di branca sinistra
BCIS-JS	British Cardiovascular Intervention Society myocardial jeopardy score
bid	due volte al giorno
BMI	indice di massa corporea
BPAC	bypass aortocoronarico
CAC	calcificazione coronarica
CACS	score del calcio coronarico
CACS-CL	probabilità clinica aggiustata per lo score del calcio coronarico
CAD	malattia coronarica
CANTOS	Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study
CAPRIE	Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Event
CCB	calcio-antagonista
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CCTA	angio-tomografia computerizzata coronarica
CFC	capacità di flusso coronarico
CFR	riserva di flusso coronarico
C-HDL	colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità
CKD	malattia renale cronica
C-LDL	colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità
CMD	disfunzione microvascolare coronarica
COLCOT	Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial
COMPASS	Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulant Strategies
CPG	Linee Guida di Pratica Clinica
CRT	terapia di resincronizzazione cardiaca
CV	cardiovascolare
CYP2C19	citocromo P450 2C19
CYP3A4	citocromo P450 3A4
DAPT	duplice terapia antiaggregante piastrinica
DEFINE-FLAIR	Functional Lesion Assessment of Intermediate Stenosis to Guide Revascularisation
DES	stent medicato
DM	diabete mellito
DOAC	anticoagulante orale diretto
dPR	rapporto di pressione diastolica
e.v.	per via endovenosa
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
EACVI	European Association of Cardiovascular Imaging
EAPCI	European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions
ECG	elettrocardiogramma
eGFR	velocità di filtrazione glomerulare stimata
ESC	Società Europea di Cardiologia
EXCEL	Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization
FA	fibrillazione atriale
FAME	Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation
FANS	farmaci antinfiammatori non steroidei

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

FEVS	frazione di eiezione ventricolare sinistra
FFR	riserva frazionale di flusso
FFR-CT	riserva frazionale di flusso derivata dall'angio-tomografia computerizzata coronarica
FREEDOM	Strategies for Multivessel Revascularization in Patients with Diabetes
GDMT	terapia medica diretta dalle linee guida
GFR	velocità di filtrazione glomerulare
GI	gastrointestinale
GLOBAL LEADERS	Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs. aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomized superiority trial
GLP-1	glucagon-like peptide-1
GUSTO	Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Arteries
HbA1c	emoglobina glicata
HBR	alto rischio emorragico
HFpEF	scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata
HFrEF	scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta
HIV	virus dell'immunodeficienza umana
HMR	resistenza microvascolare iperemica
HOST-EXAM	Harmonizing Optimal Strategy for Treatment of Coronary Artery Stenosis-EXtended Antiplatelet Monotherapy
HR	hazard ratio
hs-CRP	proteina C-reattiva ad alta sensibilità
IC	intervallo di confidenza
ICA	angiografia coronarica invasiva
ICD	defibrillatore cardiaco impiantabile
ICFT	test di funzione coronarica invasivo
iFR	instantaneous wave-free ratio
iFR-SWEDEHEART	Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve in Patients with Stable Angina Pectoris or Acute Coronary Syndrome
ILIAS	Inclusive Invasive Physiological Assessment in Angina Syndromes
IM	infarto miocardico
IMR	indice di resistenza microcircolatoria
INOCA	ischemia in assenza di malattia coronarica ostruttiva
INR	international normalized ratio
IQR	range interquartile
ISCHEMIA	Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease
ISR	restenosi intrastent
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
IVUS	ecografia intravascolare
LAD	arteria discendente anteriore sinistra
LES	lupus eritematoso sistemico
LGE	late gadolinium enhancement
LIMA	arteria mammaria interna sinistra
LITA	arteria toracica interna sinistra
LMCA	tronco comune della coronaria sinistra
LMCAD	malattia del tronco comune
LODOCO2	Low-Dose Colchicine 2
LOE	livello di evidenza
MACCE	eventi cardio-cerebrovascolari avversi maggiori
MACE	eventi cardiovascolari avversi maggiori
MASTER-DAPT	Management of High Bleeding Patients Post Bioreresorbable Polymer Coated Stent Implantation with an Abbreviated versus Standard DAPT Regimen
MBF	flusso ematico miocardico
MCE	ecocontrastografia miocardica
MCV	malattia cardiovascolare
MFR	riserva di flusso miocardico
MIDCAB	bypass aortocoronarico in minitoracotomia
MRA	antagonista del recettore dei mineralcorticoidi
MRR	riserva di resistenza microvascolare
MVA	angina microvascolare
NOS	ossido nitrico sintetasi
NSTEMI	infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST
NYHA	New York Heart Association
OCT	tomografia a coerenza ottica
OR	odds ratio
ORBITA	Objective Randomised Blinded Investigation with optimal medical therapy of Angioplasty in stable angina
ORBITA-COSMIC	Coronary Sinus Reducer Objective Impact on Symptoms, MRI Ischaemia and Microvascular Resistance
PA	pressione arteriosa
PAD	arteriopatia periferica
PARR-2	PET and Recovery Following Revascularization
PCI	procedura coronarica percutanea
PCSK9	proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9
Pd/Pa	rapporto tra pressione coronarica distale e pressione aortica
PEGASUS-TIMI 54	Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis In Myocardial Infarction 54
PESA	Progression of Early Subclinical Atherosclerosis
PET	tomografia ad emissione di positroni
POST-IT	Portuguese Study on the Evaluation of FFR-Guided Treatment of Coronary Disease
PRECISE	Prospective Randomized Trial of the Optimal Evaluation of Cardiac Symptoms and Revascularization
PRECISE-DAPT	PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual AntiPlatelet Therapy
PREMs	misure di esperienza riferite dal paziente
PROMISE	Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain
PROMs	misure di outcome riferite dal paziente
QFR	rapporto di flusso quantitativo
QoL	qualità di vita
R3F	French FFR Registry
RCT	studio randomizzato controllato
REVIVED-BCIS2	Percutaneous Revascularization for Ischemic Left Ventricular Dysfunction
RF-CL	probabilità clinica aggiustata per i fattori di rischio
RFR	riserva relativa di flusso
RIPCORD	Routine Pressure Wire Assessment Influence Management Strategy at Coronary Angiography for Diagnosis of Chest Pain
RM	risonanza magnetica
RMC	risonanza magnetica cardiaca
RR	rischio relativo
RWTA	anomalie dell'ispessimento sistolico regionale
SAPT	singola terapia antiaggregante piastrinica
SC	scompenso cardiaco
SCA	sindrome coronarica acuta
SCC	sindrome coronarica cronica
SCORE2	Systematic Coronary Risk Estimation 2
SCOT-HEART	Scottish Computed Tomography of the Heart
SELECT	Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People with Overweight or Obesity
SGLT2	inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2
SPECT	tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo
SRAA	sistema renina-angiotensina-aldosterone
STEMI	infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST
STICH	Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure
STS-PROM	Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality
SURMOUNT-1	Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Participants Without Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight With Weight-Related Comorbidities: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial
SYNTAX	SYNergy Between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery
SYNTAXES	SYNTAX Extended Survival
TAO	terapia anticoagulante orale
TC	tomografia computerizzata
TEV	tromboembolismo venoso
THEMIS	The Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in diabEtes Mellitus patients Intervention Study
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
TWILIGHT	Ticagrelor with Aspirin or Alone in High-Risk Patients after Coronary Intervention
VS	ventricolare sinistra
VSA	angina vasospastica
WOMEN	What is the Optimal Method for Ischemia Evaluation of Women

1. PREFAZIONE

Le linee guida hanno l'obiettivo di riassumere e valutare le evidenze disponibili al fine di coadiuvare i professionisti sanitari nella scelta della migliore strategia diagnostico-terapeutica per ciascun paziente affetto da una determinata patologia.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Le linee guida sono destinate all'uso da parte degli operatori sanitari e sono rese disponibili gratuitamente dalla Società Europea di Cardiologia (ESC).

Le linee guida ESC non sopperiscono alla responsabilità individuale di ciascun medico nel prendere le decisioni più appropriate e corrette in base alle condizioni di salute di ciascun paziente dopo aver consultato il paziente stesso e, se necessario e/o indicato, il caregiver. È altresì responsabilità del professionista sanitario verificare quali siano le normative e le direttive vigenti nel proprio paese inerenti ai farmaci e ai dispositivi medici al momento della loro prescrizione, nel rispetto delle norme etiche che disciplinano la loro professione.

Le linee guida ESC esprimono la posizione ufficiale della Società in riferimento ad uno specifico argomento e sono soggette ad aggiornamenti periodici nel caso si rendano disponibili nuove evidenze. Le politiche e le modalità adottate per la stesura e la pubblicazione delle linee guida sono disponibili sul sito web dell'ESC (https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines). Queste linee guida aggiornate sostituiscono in toto la precedente versione pubblicata nel 2019 e in parte anche le linee guida sulla rivascolarizzazione miocardica del 2018.

I membri di questa task force sono stati selezionati dall'ESC in rappresentanza di tutti i professionisti coinvolti nell'assistenza medica dei pazienti affetti da tale patologia, con la partecipazione dei rappresentanti dei pazienti e dei metodologi. La procedura di selezione è stata condotta mediante un invito aperto agli autori e con l'obiettivo di garantire il coinvolgimento dei membri provenienti dall'intera area afferente all'ESC e dalle relative comunità sottospecialistiche dell'ESC, secondo criteri di diversità e inclusione, in particolar modo per quanto riguarda il genere e il paese di origine. È stata eseguita una disamina critica della letteratura disponibile relativa alle procedure diagnostiche e terapeutiche, compresa una valutazione del rapporto rischio-beneficio. La forza delle raccomandazioni ed i relativi livelli di evidenza sono stati soppesati e classificati sulla base di scale predefinite, come riportato nelle Tabelle 1 e 2, tenendo conto anche delle misure di outcome riferite dai pazienti (PROMs) e delle misure di esperienza riferite dai pazienti (PREMs). La task force si è attenuta alle procedure di voto dell'ESC e tutte le raccomandazioni sottoposte a votazione hanno raggiunto il consenso di almeno il 75% dei membri votanti. Ai membri della task force con espliciti conflitti di interesse su determinati argomenti è stato richiesto di astenersi dal voto sulle relative raccomandazioni.

Gli esperti incaricati della stesura e della revisione delle linee guida hanno compilato un modulo per la dichiarazione di eventuali interessi che potessero essere percepiti come potenziali o reali conflitti di interesse. Tali dichiarazioni sono state revisionate sulla base delle norme ESC che regolamentano la dichiarazione dei conflitti di interesse e, oltre ad essere disponibili sul sito web dell'ESC (https://www.escardio.org/Guidelines), sono state raccolte in un report e pubblicate contestualmente alle linee guida in un documento supplementare. La realizzazione delle linee guida ESC è stata interamente finanziata dall'ESC, senza alcuna compartecipazione dell'industria sanitaria.

Il Comitato ESC per le Linee Guida di Pratica Clinica (CPG) supervisiona e coordina la preparazione di nuove linee guida, come pure è responsabile del relativo processo di approvazione. Le linee guida ESC, oltre alla revisione da parte del Comitato CPG, sono sottoposte a ripetuti cicli di revisione in doppio cieco da parte di esperti esterni, inclusi diversi membri prove-

Tabella 1. Classi delle raccomandazioni.

Classi delle raccomandazioni	Definizione		Espressione consigliata
Classe I	Evidenza e/o consenso generale che un determinato trattamento o intervento sia vantaggioso, utile ed efficace.		È raccomandato/indicato
Classe II	Evidenza contrastante e/o divergenza di opinione circa l'utilità/efficacia di un determinato trattamento o intervento.		
Classe IIa		Il peso dell'evidenza/opinione è a favore dell'utilità/efficacia.	Dovrebbe essere preso in considerazione
Classe IIb		L'utilità/efficacia risulta meno chiaramente accertata sulla base dell'evidenza/opinione.	Può essere preso in considerazione
Classe III	Evidenza o consenso generale che un determinato trattamento o intervento non sia utile/efficace e che in taluni casi possa essere dannoso.		Non è raccomandato

Tabella 2. Livelli di evidenza.

Livello di evidenza A	Dati derivati da numerosi trial clinici randomizzati o metanalisi.
Livello di evidenza B	Dati derivati da un singolo trial clinico randomizzato o da ampi studi non randomizzati.
Livello di evidenza C	Consenso degli esperti e/o studi di piccole dimensioni, studi retrospettivi, registri.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

nienti dall'intera area afferente all'ESC e dalle relative comunità sottospecialistiche, nonché dalle Società Cardiologiche Nazionali. Dopo aver apportato le opportune modifiche, il documento viene quindi approvato da tutti gli esperti della task force e la versione definitiva, previa approvazione da parte del Comitato CPG, viene pubblicata sullo *European Heart Journal*.

Le linee guida ESC si basano sull'analisi delle evidenze disponibili, principalmente derivate da studi clinici e metanalisi, ma a volte anche da altri tipi di studi. Le tabelle delle evidenze, nelle quali sono riassunte le informazioni più importanti degli studi presi in considerazione, vengono elaborate nel corso della prima fase del processo di stesura delle linee guida per facilitare la formulazione delle raccomandazioni e migliorarne la comprensione dopo la pubblicazione e per rafforzare la trasparenza del processo di elaborazione delle linee guida. Tali tabelle sono pubblicate in una sezione a parte delle linee guida ESC e si riferiscono a specifiche tabelle delle raccomandazioni.

In queste linee guida viene proposto anche l'utilizzo off-label di alcuni farmaci nei casi in cui sussista un livello di evidenza sufficiente che ne dimostri l'appropriatezza clinica in determinate condizioni. Tuttavia, le decisioni finali devono essere prese dal professionista sanitario su base individuale, prestando particolare attenzione:

- alla situazione di ciascun paziente. A tal riguardo si precisa che, salvo diverse disposizioni delle normative nazionali, l'utilizzo off-label dei farmaci dovrebbe limitarsi a quelle situazioni che coincidono con l'interesse del paziente in termini di qualità, sicurezza ed efficacia delle cure, e solamente dopo aver informato il paziente ed ottenuto il suo consenso;
- alle normative sanitarie di ciascun paese, alle indicazioni fornite dagli enti regolatori governativi e, laddove applicabile, alle norme etiche a cui sono soggetti i professionisti sanitari.

2. INTRODUZIONE

Nelle linee guida ESC 2019 per la diagnosi e la gestione delle sindromi coronariche croniche era stata introdotta l'espressione "sindromi coronariche croniche" (SCC)[1] in riferimento alle diverse presentazioni cliniche della malattia coronarica (CAD) nel periodo di stabilità, in particolar modo prima e dopo l'insorgenza di sindrome coronarica acuta (SCA). La CAD era stata definita come un processo patologico caratterizzato dall'accumulo di placche aterosclerotiche, sia ostruttive che non ostruttive, nelle arterie epicardiche, ma sulla base di un ampliamento dei concetti fisiopatologici è stata introdotta una nuova e più completa definizione di SCC:

> "Le SCC comprendono una serie di presentazioni cliniche o sindromi indotte da alterazioni strutturali e/o funzionali correlate a malattie croniche delle arterie coronarie e/o del microcircolo. Tali alterazioni possono portare ad uno squilibrio, reversibile e transitorio, tra domanda e offerta di ossigeno del miocardio con conseguente ipoperfusione (ischemia), il più delle volte (ma non sempre) indotto da stress fisico o emotivo o da altre forme di stress e che può manifestarsi con angina, discomfort toracico di altro tipo, dispnea, o essere anche asintomatico. Le malattie coronariche croniche possono avere lunghi periodi di stabilità, ma spesso sono progressive e possono diventare instabili in qualsiasi momento portando all'insorgenza di una SCA".

Si fa presente che il termine "malattia" si riferisce alla patologia coronarica sottostante, mentre il termine "sindrome" si riferisce alla presentazione clinica.

2.1. Evoluzione dei concetti fisiopatologici delle sindromi coronariche croniche

La nostra conoscenza della fisiopatologia delle SCC sta evolvendo da un modello semplice ad uno più complesso e dinamico. In precedenza, la presenza di una stenosi aterosclerotica fissa, focale, con compromissione del flusso ematico all'interno di un'arteria coronaria di medio o grosso calibro era ritenuta una *conditio sine qua non* per lo sviluppo di ischemia miocardica inducibile e di dolore toracico di natura ischemica (angina pectoris). I concetti attuali si sono ampliati fino a comprendere alterazioni strutturali e funzionali del compartimento macro- e microvascolare dell'albero coronarico che possono favorire lo sviluppo di ischemia miocardica transitoria. A livello macrovascolare, non solo le stenosi fisse e limitanti il flusso, ma anche le lesioni aterosclerotiche diffuse senza restringimento luminale identificabile possono provocare ischemia da sforzo[2,3], e alterazioni strutturali come il ponte miocardico[4] e anomalie coronariche congenite[5] o un vasospasmo epicardico dinamico possono essere responsabili di ischemia transitoria. A livello microvascolare, la disfunzione microvascolare coronarica (CMD) è sempre più riconosciuta come un fattore prevalente che caratterizza l'intero spettro della SCC[6]; alterazioni strutturali e funzionali del microcircolo possono causare angina e ischemia anche in pazienti con malattia non ostruttiva delle arterie coronarie di medio o grosso calibro [angina in assenza di CAD ostruttiva (ANOCA); ischemia in assenza di CAD ostruttiva (INOCA)][6]. Infine, condizioni sistemiche o extra-coronariche, come anemia, tachicardia, alterazioni pressorie, ipertrofia miocardica e fibrosi, possono contribuire alla complessa fisiopatologia dell'ischemia miocardica non acuta[7].

I fattori di rischio che predispongono allo sviluppo dell'aterosclerosi coronarica a carico delle arterie epicardiche favoriscono anche l'insorgenza di disfunzione endoteliale e di alterazioni vasomotorie nell'intero albero coronarico, comprese le arteriole che regolano il flusso coronarico e la resistenza[8-10], e influiscono negativamente sui capillari miocardici[6,11-14], portando alla loro rarefazione. Le potenziali conseguenze possono compromettere la funzione di vasodilatazione flusso-mediata nei vasi epicardici di conduttanza [9] e di vasocostrizione del macro- e microcircolo[15]. Da sottolineare che diversi meccanismi di ischemia possono agire in modo concomitante.

2.2. Sindromi coronariche croniche: presentazioni cliniche (Figura 1)

Nella pratica clinica, i pazienti con SCC che più frequentemente, ma non esclusivamente, si rivolgono all'assistenza medica ambulatoriale appartengono alle seguenti categorie: (a) pazienti con sintomi associati ad angina o ischemia da stress riproducibile con CAD ostruttiva epicardica; (b) pazienti con angina o ischemia causata da alterazioni vasomotorie delle arterie epicardiche o da alterazioni microvascolari strutturali/funzionali in assenza di CAD ostruttiva epicardica (ANOCA/INOCA); (c) pazienti non acuti post-SCA o post-rivascolarizzazione; (d) pazienti non acuti con scompenso cardiaco (SC) ad eziologia ischemica o cardiometabolica. Un'altra categoria sempre più diffusa è rappresentata (e) dai soggetti asintomatici nei quali la presenza di CAD epicardica viene riscontrata ai test di imaging eseguiti per perfezionare la valutazione del

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

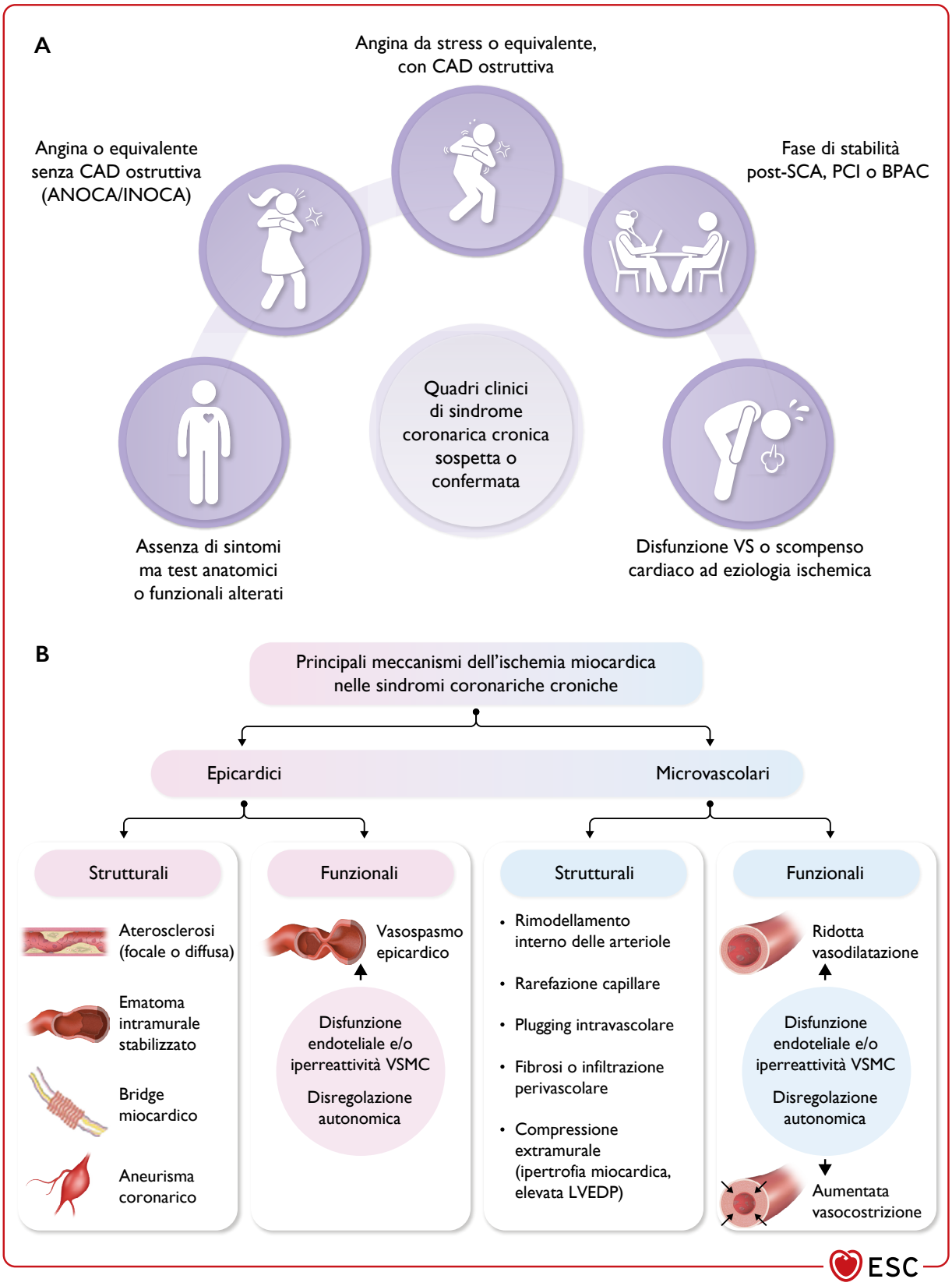

Figura 1. (Illustrazione centrale) Presentazioni cliniche delle sindromi coronariche croniche e meccanismi di ischemia miocardica.
ANOCA, angina in assenza di malattia coronarica ostruttiva; BPAC, bypass aortocoronarico; CAD, malattia coronarica; INOCA, ischemia in assenza di malattia coronarica ostruttiva; LVEDP, pressione telediastolica ventricolare sinistra; PCI, procedura coronarica percutanea; SCA, sindrome coronarica acuta; SCC, sindrome coronarica cronica; VS, ventricolare sinistra; VSMC, cellula muscolare liscia vascolare.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

rischio cardiovascolare[16], allo screening eseguito per motivi personali o professionali, o come reperto incidentale per altra indicazione[17]. I pazienti possono presentare un decorso variabile e non sempre prevedibile e nel corso della loro vita possono mostrare diversi tipi di presentazione di SCC e SCA.

Le presentazioni cliniche delle SCC non sono sempre direttamente correlate al meccanismo responsabile dell'ischemia miocardica e, quindi, i sintomi dell'angina microvascolare (MVA) possono sovrapporsi a quelli dell'angina vasospastica o anche dell'angina dovuta ad un'ostruzione di arterie di grosso calibro. Inoltre, è importante tenere conto del fatto che la SCC non si manifesta sempre come una classica angina pectoris e i sintomi possono variare a seconda dell'età e del sesso. Le analisi stratificate per sesso indicano che le donne con sospetta angina sono generalmente di età avanzata e presentano plurimi fattori di rischio cardiovascolare, comorbilità più frequenti, sintomi non anginosi quali dispnea e affaticamento e una maggiore prevalenza di MVA rispetto agli uomini[18-21].

2.3. Cambiamento dell'epidemiologia e delle strategie gestionali

La prevenzione primaria contemporanea[16], basata sulle modifiche dello stile di vita e sulla terapia medica diretta dalle linee guida (GDMT), ha portato ad una minore prevalenza standardizzata per età[22,23] di aterosclerosi ostruttiva delle arterie epicardiche nei pazienti con sospetta SCC[24-28]. Di conseguenza, si è reso necessario aggiornare e perfezionare i precedenti modelli diagnostici e prognostici per la stima del rischio per identificare la presenza di CAD ostruttiva epicardica nei pazienti con sospetta angina pectoris[27,29,30]. Per rilevare e valutare l'aterosclerosi coronarica epicardica viene sempre più utilizzata inizialmente l'angio-tomografia computerizzata coronarica (CCTA)[31,32] che ha dimostrato performance simili al test da sforzo non invasivo nell'identificare la presenza di ischemia miocardica segmentale[33-35]. L'utilizzo dell'angiografia coronarica invasiva (ICA), eseguita storicamente per rilevare stenosi anatomicamente significative, si è ampliato fino a divenire un test funzionale[36] che consente di perfezionare la valutazione emodinamica delle stenosi epicardiche, di eseguire il test provocativo per rilevare la presenza di spasmo epicardico o microvascolare[37-40] e di ottenere una valutazione funzionale della CMD[41-43]. Inoltre, vi è un crescente interesse per le metodiche di imaging non invasivo come la tomografia ad emissione di positroni (PET) da stress[44,45] e la risonanza magnetica (RM) da stress[46], che permettono una valutazione quantitativa accurata del microcircolo coronarico.

Nei pazienti con SCC, la terapia medica, comprensiva di strategie antitrombotiche, farmaci antinfiammatori, statine e nuovi agenti ipolipemizzanti, metabolici e antiobesità, ha migliorato significativamente la sopravvivenza dopo il trattamento conservativo, rendendo più difficile dimostrare i benefici della terapia invasiva precoce[47], anche se nei pazienti con CAD ostruttiva ad alto rischio di eventi avversi l'intervento di rivascolarizzazione è tuttora conveniente non solo per alleviare la sintomatologia[48-52] ma anche per prevenire l'infarto miocardico (IM) spontaneo e la morte cardiaca e, in alcune categorie di pazienti, per migliorare la sopravvivenza globale[53-56] durante il follow-up a lungo termine. Recentemente è stato dimostrato che, nei pazienti con angina stabile ed evidenza di ischemia, in trattamento o meno con terapia antianginosa, la rivascolarizzazione mediante procedura coronarica percutanea (PCI) determina un miglioramento della sintomatologia anginosa di entità superiore rispetto ad una procedura placebo, confermando gli effetti benefici della rivascolarizzazione[52].

Queste linee guida trattano della valutazione e del procedimento diagnostico nei pazienti con sintomi sospetti di SCC (Sezione 3) e del loro trattamento (Sezione 4), di sottogruppi particolari di pazienti con SCC (Sezione 5) e, infine, del follow-up e della gestione a lungo termine (Sezione 6).

2.4. Le novità

In queste linee guida sono riportate sia nuove raccomandazioni sia alcune raccomandazioni rivisitate, sintetizzate rispettivamente nelle Tabelle 3 e 4.

Tabella 3. Principali nuove raccomandazioni delle linee guida 2024.

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Raccolta dell'anamnesi, valutazione dei fattori di rischio ed esecuzione dell'elettrocardiogramma a riposo nei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica – *Sezione 3*		
Nei soggetti che riferiscono sintomi di sospetta ischemia miocardica si raccomanda una valutazione accurata dei fattori di rischio cardiovascolare, dell'anamnesi e delle caratteristiche dei sintomi (come l'insorgenza, la durata, il tipo, la sede, i fattori predisponenti e allevianti, l'ora del giorno).	I	C
Sintomi come dolore toracico innescato da uno stress emotivo, dispnea o vertigini da sforzo, dolore irradiato alle braccia, alla mascella, al collo o alla parte superiore della schiena o l'affaticamento dovrebbero essere presi in considerazione quali potenziali equivalenti anginosi.	IIa	B
Test biochimici di base nella valutazione diagnostica iniziale dei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica – *Sezione 3*		
Inoltre dovrebbe essere presa in considerazione la determinazione dei livelli plasmatici di hs-CRP e/o fibrinogeno.	IIa	B
Probabilità di malattia coronarica ostruttiva durante la valutazione diagnostica iniziale dei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica – *Sezione 3*		
Si raccomanda di stimare la probabilità pre-test di CAD ostruttiva dei vasi epicardici utilizzando il modello di probabilità clinica aggiustata per i fattori di rischio.	I	B
Per perfezionare la stima ottenuta con il modello di probabilità clinica aggiustata per i fattori di rischio si raccomanda di utilizzare dati clinici aggiuntivi (es. esame delle arterie periferiche, ECG a riposo, ecocardiografia a riposo, presenza di calcificazioni vascolari ai precedenti test di imaging).	I	C

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Nei soggetti con una probabilità pre-test di CAD ostruttiva molto bassa (≤5%) dovrebbe essere preso in considerazione di differire l'esecuzione di ulteriori test diagnostici.	IIa	B
Nei soggetti con una probabilità pre-test di CAD ostruttiva bassa (>5-15%) dovrebbe essere preso in considerazione il calcolo del CACS per riclassificare i soggetti e identificare più individui con una probabilità clinica aggiustata per il CACS molto bassa (≤5%).	IIa	B
Nei soggetti con una probabilità di CAD ostruttiva inizialmente bassa (>5-15%) può essere preso in considerazione l'ECG da sforzo e l'identificazione di malattia aterosclerotica nelle arterie non coronariche per aggiustare la stima della probabilità pre-test.	IIb	C
Monitoraggio ECG ambulatoriale nella valutazione diagnostica iniziale dei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica – *Sezione 3*		
Il monitoraggio ECG ambulatoriale dovrebbe essere preso in considerazione nei soggetti con sospetta angina vasospastica.	IIa	B
Test di imaging anatomico non invasivi nella valutazione diagnostica iniziale dei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica – angio-tomografia computerizzata coronarica se disponibile ed eseguibile da operatori esperti – *Sezione 3*		
La CCTA è raccomandata nei soggetti con sospetta SCC e una probabilità pre-test di CAD ostruttiva bassa o moderata (>5-50%) per confermare la diagnosi di CAD ostruttiva e stimare il rischio di MACE.	I	A
Test non invasivi nella valutazione diagnostica iniziale dei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica – ecocardiografia da stress, se disponibile ed eseguibile da operatori esperti – *Sezione 3*		
L'ecocardiografia da stress è raccomandata nei soggetti con sospetta SCC e una probabilità pre-test di CAD ostruttiva moderata o alta (>15-85%) per confermare la diagnosi di ischemia miocardica e stimare il rischio di MACE.	I	B
Quando all'ecocardiografia da stress non sia possibile visualizzare due o più segmenti miocardici contigui, si raccomanda la somministrazione endovenosa di mezzi di contrasto ecografici (microbolle) disponibili in commercio per migliorare l'accuratezza diagnostica.	I	B
All'ecocardiografia da stress si raccomanda di valutare la perfusione miocardica mediante somministrazione endovenosa di mezzi di contrasto ecografici (microbolle) disponibili in commercio per migliorare l'accuratezza diagnostica e perfezionare la stratificazione del rischio basata sull'analisi della cinetica parietale.	I	B
All'ecocardiografia da stress può essere presa in considerazione la misurazione Doppler della riserva di flusso dell'arteria discendente anteriore sinistra per perfezionare la stratificazione del rischio basata sull'analisi della cinetica parietale e per valutare la funzione microvascolare.	IIb	B
Test di imaging funzionale non invasivi nella valutazione diagnostica iniziale dei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica – tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo/tomografia ad emissione di positroni-risonanza magnetica cardiaca – da stress e a riposo – se disponibili ed eseguibili da operatori esperti – *Sezione 3*		
Nei soggetti con sospetta SCC e una probabilità pre-test di CAD ostruttiva moderata o alta (>15-85%) si raccomanda di eseguire l'imaging di perfusione con SPECT o, preferibilmente, con PET per: • diagnosticare e quantificare l'ischemia miocardica e/o il tessuto miocardico cicatriziale; • stimare il rischio di MACE; • quantificare il flusso ematico miocardico (PET).	I	B
In pazienti selezionati candidati ad imaging di perfusione con PET o SPECT si raccomanda la determinazione del CACS alla TC del torace senza mezzo di contrasto (utilizzata per la correzione dell'attenuazione) al fine di migliorare l'identificazione della CAD sia ostruttiva che non ostruttiva.	I	B
Nei soggetti con sospetta SCC con una probabilità pre-test di CAD ostruttiva moderata o alta (>15-85%) si raccomanda l'imaging di perfusione con RMC per diagnosticare e quantificare l'ischemia miocardica e/o il tessuto miocardico cicatriziale e stimare il rischio di MACE.	I	B
Indicazioni per l'angiografia coronarica invasiva nei soggetti con sospetta malattia coronarica ostruttiva – *Sezione 3*		
In caso di indicazione ad ICA si raccomanda di utilizzare l'arteria radiale come sito di accesso preferenziale.	I	A
In caso di indicazione ad ICA si raccomanda che sia disponibile la valutazione della pressione coronarica da utilizzare per determinare la severità funzionale delle stenosi intermedie non a carico del tronco comune prima della rivascolarizzazione.	I	A
Nei soggetti con sintomi de novo altamente suggestivi di CAD ostruttiva che si manifestano a bassi livelli di esercizio fisico, nell'ottica dell'intervento di rivascolarizzazione è raccomandata l'esecuzione dell'ICA come primo test diagnostico dopo valutazione clinica da parte di un cardiologo.	I	C

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Valutazione funzionale della severità delle stenosi coronariche epicardiche all'angiografia coronarica invasiva – *Sezione 3*		
Durante l'esecuzione dell'ICA si raccomanda di valutare selettivamente la severità funzionale delle stenosi di diametro intermedio per orientare la decisione circa l'opportunità dell'intervento di rivascolarizzazione, utilizzando le seguenti tecniche:		
• FFR/iFR (valori significativi rispettivamente ≤0.8 o ≤0.89);	I	A
• QFR (valore significativo ≤0.8).	I	B
Inoltre:		
• come indagine complementare dovrebbero essere presi in considerazione i seguenti parametri: CFR/HSR/CFC;	IIa	B
• come parametri alternativi possono essere prese in considerazione le misurazioni invasive a riposo di Pd/Pa, dPR, RFR o FFR vascolare all'angiografia.	IIb	C
La valutazione sistematica e routinaria della pressione coronarica di tutti i vasi coronarici mediante guida intracoronarica non è raccomandata.	III	A
Scelta del test diagnostico nei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica – *Sezione 3*		
Per escludere la presenza di CAD ostruttiva nei soggetti con una probabilità pre-test bassa o moderata (>5-50%) si raccomanda la CCTA quale modalità diagnostica preferenziale.	I	B
La CCTA è raccomandata nei soggetti con una probabilità pre-test bassa o moderata (>5-50%) quando l'imaging funzionale per la ricerca di ischemia miocardica sia risultato non diagnostico.	I	B
L'angiografia coronarica invasiva unitamente alla valutazione funzionale invasiva è raccomandata per confermare o escludere la diagnosi di CAD ostruttiva o di ANOCA/INOCA nei soggetti con diagnosi incerta ai test non invasivi.	I	B
Nei pazienti con evidenza alla CCTA di stenosi coronarica di grado intermedio nel tratto medio-prossimale può essere presa in considerazione la valutazione della FFR alla TC.	IIb	B
Definizione di elevato rischio di eventi avversi – *Sezione 3*		
Si raccomanda di eseguire inizialmente una stratificazione del rischio di eventi avversi basandosi sulla valutazione clinica standard (es. età, ECG, soglia anginosa, diabete, CKD, FEVS).	I	B
Per identificare i soggetti ad alto rischio di eventi avversi si raccomanda di avvalersi dei risultati di uno o più dei seguenti test: • ECG da sforzo: Duke Treadmill score ≤-10; • imaging di perfusione con SPECT o PET da stress: area ischemica ≥10% del ventricolo sinistro; • ecocardiografia da stress: ≥3 di 16 segmenti con ipocinesia o acinesia indotta dallo stress; • RMC da stress: ≥2 di 16 segmenti con difetti di perfusione indotti dallo stress o ≥3 segmenti disfunzionali al test con dobutamina; • CCTA: malattia del tronco comune con stenosi ≥50%, malattia trivasale con stenosi ≥70%, o malattia bivasale con stenosi ≥70% con coinvolgimento della LAD prossimale, o malattia monovasale della LAD prossimale con stenosi ≥70% e FFR-CT ≤0.8.	I	B
Rischio cardiovascolare, modifiche dello stile di vita e interventi di esercizio fisico nei pazienti con sindrome coronarica cronica accertata – *Sezione 4*		
Si raccomanda di discutere con il paziente del rischio di MCV e dei benefici del trattamento tenendo conto delle sue esigenze personali.	I	C
Si raccomanda di adottare un approccio comportamentale multidisciplinare per aiutare i pazienti a conseguire uno stile di vita salutare, oltre ad una terapia farmacologica appropriata.	I	A
Si raccomanda di praticare attività fisica aerobica di moderata intensità per almeno 150-300 min a settimana o di intensità vigorosa per 75-150 min alla settimana e di ridurre la sedentarietà.	I	B
La riabilitazione cardiaca domiciliare e gli interventi di "mobile health" dovrebbero essere presi in considerazione per aumentare l'aderenza a lungo termine a comportamenti salutari e ridurre il rischio di ospedalizzazioni o di eventi cardiaci.	IIa	B
Terapia antianginosa nei pazienti con sindrome coronarica cronica – *Sezione 4*		
Si raccomanda di scegliere il farmaco antianginoso in base alle caratteristiche del paziente, alle comorbilità, ad eventuali terapie concomitanti, alla tollerabilità al trattamento e alla fisiopatologia sottostante dell'angina, tenendo conto anche della disponibilità locale e dei costi di ciascun farmaco.	I	C
L'ivabradina dovrebbe essere presa in considerazione come terapia antianginosa aggiuntiva nei pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra (FEVS <40%) e inadeguato controllo dei sintomi, o come parte della terapia iniziale in pazienti adeguatamente selezionati.	IIa	B

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
L'ivabradina non è raccomandata come terapia aggiuntiva in pazienti con SCC, FEVS >40% e senza evidenza clinica di insufficienza cardiaca.	III	B
La combinazione di ivabradina con CCB non DHP o con altri forti inibitori del CYP3A4 non è raccomandata.	III	B
Terapia antitrombotica nei pazienti con sindrome coronarica cronica – *Sezione 4*		
Terapia antitrombotica a lungo termine nei pazienti con sindrome coronarica cronica che non hanno una chiara indicazione alla terapia anticoagulante orale		
Nei pazienti con SCC e pregresso IM o precedentemente sottoposti a PCI è raccomandato il trattamento con clopidogrel 75 mg/die quale alternativa sicura ed efficace all'aspirina in monoterapia.	I	A
Dopo l'intervento di BPAC è raccomandato il trattamento con aspirina 75-100 mg/die a tempo indefinito.	I	A
Nei pazienti senza pregresso IM o intervento di rivascolarizzazione ma che presentano CAD ostruttiva significativa è raccomandato il trattamento con aspirina 75-100 mg/die a tempo indefinito.	I	B
Terapia ipolipemizzante nei pazienti con sindrome coronarica cronica – *Sezione 4*		
Si raccomanda un trattamento ipolipemizzante volto a conseguire valori target di C-LDL <1.4 mmol/l (55 mg/dl) e una riduzione di almeno il 50% rispetto a livelli basali.	I	A
In caso di intolleranza alle statine e di mancato raggiungimento dell'obiettivo terapeutico con ezetimibe si raccomanda l'associazione con acido bempedoico.	I	B
In caso di mancato raggiungimento dell'obiettivo terapeutico con statine alle dosi massimi tollerate in associazione ad ezetimibe dovrebbe essere presa in considerazione l'associazione con acido bempedoico.	IIa	C
Terapia con inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 e/o agonisti recettoriali del glucagon-like peptide-1 nei pazienti con sindrome coronarica cronica – *Sezione 4*		
Nei pazienti con DMT2 e SCC sono raccomandati gli inibitori di SGLT2 dal comprovato beneficio CV per ridurre il rischio di eventi CV, indipendentemente dal valore basale o target di HbA1c e dalla concomitante terapia ipoglicemizzante.	I	A
Nei pazienti con SCC in sovrappeso (BMI >27 kg/m^2) od obesi senza diabete dovrebbe essere preso in considerazione l'agonista recettoriale del GLP-1 semaglutide per ridurre il rischio di mortalità CV, IM o ictus.	IIa	B
Terapia antinfiammatoria nei pazienti con sindrome coronarica – *Sezione 4*		
Nei pazienti con SCC e CAD aterosclerotica dovrebbe essere presa in considerazione la somministrazione di colchicina a basse dosi (0.5 mg/die) per ridurre il rischio di infarto miocardico, ictus e necessità di procedura di rivascolarizzazione.	IIa	A
Intervento di rivascolarizzazione nei pazienti con sindrome coronarica – *Sezione 4*		
Decisione informata e condivisa		
Per i casi clinici complessi, nell'ottica di definire la strategia terapeutica ottimale, in particolar modo quando sia l'intervento di BPAC che la PCI siano parimenti indicati, si raccomanda una discussione in Heart Team, con il coinvolgimento di un cardiologo interventista, un cardiochirurgo, un cardiologo non interventista e altri specialisti se opportuno, allo scopo di stabilire il trattamento più appropriato per migliorare l'outcome e la qualità di vita del paziente.	I	C
Si raccomanda che la decisione in merito all'intervento rivascolarizzazione e alla relativa modalità sia incentrata sul paziente, tenendo conto delle sue preferenze, del livello di alfabetizzazione sanitaria, dei fattori culturali e del supporto sociale.	I	C
Intervento di rivascolarizzazione per migliorare l'outcome		
Nei pazienti con SCC e FEVS ≤35%, si raccomanda che la scelta tra l'intervento di rivascolarizzazione e la sola terapia medica avvenga dopo accurata valutazione, preferibilmente da parte dell'Heart Team, dell'anatomia coronarica, della correlazione tra coronaropatia e disfunzione VS, delle comorbilità, dell'aspettativa di vita, del rapporto rischio/beneficio individuale e delle prospettive del paziente.	I	C
Valutazione dei rischi procedurali ed outcome post-procedurale		
L'imaging intracoronarico mediante IVUS o OCT è raccomandato per guidare l'esecuzione della PCI in caso di lesioni anatomicamente complesse, in particolare lesioni a carico del tronco comune, vere lesioni della biforcazione e lesioni lunghe.	I	A
La misurazione della pressione intracoronarica (FFR o iFR) o la quantificazione del flusso (QFR):		
• sono raccomandate per orientare la scelta della lesione da trattare nei pazienti con malattia multivasale;	I	A
• dovrebbero essere prese in considerazione al termine della procedura per identificare i pazienti ad alto rischio di angina persistente e di successivi eventi clinici;	IIa	B
• possono essere prese in considerazione al termine della procedura per identificare le lesioni potenzialmente trattabili con ulteriore PCI.	IIb	B

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Scelta della modalità di rivascolarizzazione		
Si raccomanda di selezionare la modalità di rivascolarizzazione più appropriata tenendo conto del profilo del paziente, dell'anatomia coronarica, dei fattori procedurali, della FEVS, delle preferenze del paziente e dell'outcome atteso.	I	C
Modalità di rivascolarizzazione nei pazienti con sindrome coronarica – *Sezione 4*		
Tronco comune		
Nei pazienti con SCC a basso rischio chirurgico con stenosi significativa del tronco comune, l'intervento di BPAC:		
• è raccomandato rispetto alla sola terapia medica per migliorare la sopravvivenza;	I	A
• è raccomandato nel complesso quale modalità preferenziale di rivascolarizzazione rispetto alla PCI in considerazione del minor rischio di infarto miocardico spontaneo e di necessità di reintervento.	I	A
Nei pazienti con SCC e stenosi significativa del tronco comune con complessità anatomica bassa (SYNTAX score ≤22) nei quali la PCI consenta di ottenere una rivascolarizzazione completa al pari dell'intervento di BPAC, si raccomanda la PCI in alternativa al BPAC in ragione della minore invasività e dell'analoga sopravvivenza.	I	A
Gestione dei pazienti con sindrome coronarica cronica e scompenso cardiaco cronico – *Sezione 5*		
Nei pazienti con SC e FEVS ≤35% con sospetta CAD ostruttiva è raccomandata l'ICA nell'ottica di migliorare la prognosi mediante intervento di BPAC, tenendo conto del rapporto rischio/beneficio delle procedure.	I	B
Nei pazienti con SC e FEVS >35% con sospetta SCC ed una probabilità pre-test di CAD ostruttiva bassa o moderata (>5-50%) è raccomandata la CCTA o l'imaging funzionale.	I	C
Nei pazienti con HFpEF e angina persistente o sintomi equivalenti con arterie epicardiche normali o non ostruttive dovrebbe essere presa in considerazione la PET o la RMC di perfusione o i test di imaging funzionale invasivi per confermare o escludere la presenza di disfunzione microvascolare coronarica.	IIa	B
In pazienti selezionati con HFrEF sottoposti a PCI ad alto rischio per CAD complessa può essere preso in considerazione l'utilizzo, presso centri qualificati, di una pompa a flusso microassiale.	IIb	C
Si raccomanda che i pazienti con SCC e SC siano arruolati in un programma di gestione multidisciplinare dello SC per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e migliorare la sopravvivenza.	I	A
Nei pazienti con SCC e HFrEF in sostituzione degli ACE-I o ARB è raccomandato il trattamento con sacubitril/valsartan per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità.	I	B
Diagnosi e trattamento dei pazienti con angina/ischemia in assenza di malattia coronarica ostruttiva – *Sezione 5*		
Trattamento dei pazienti con ANOCA/INOCA		
Nei pazienti sintomatici con ANOCA/INOCA dovrebbe essere presa in considerazione la terapia farmacologica basata sui risultati dei test funzionali allo scopo di migliorare i sintomi e la qualità di vita.	IIa	A
Per il trattamento della disfunzione endoteliale dovrebbe essere presa in considerazione la somministrazione di ACE-I per il controllo dei sintomi.	IIa	B
Per il trattamento dell'angina microvascolare associata a ridotta riserva di flusso coronarico/miocardico dovrebbero essere presi in considerazione i farmaci antianginosi per prevenire l'insorgenza di ischemia miocardica da squilibrio tra domanda e offerta di ossigeno e per il controllo dei sintomi.	IIa	B
Per il trattamento dell'angina vasospastica isolata: • sono raccomandati i calcio-antagonisti per il controllo dei sintomi e per prevenire l'insorgenza di ischemia e di complicanze potenzialmente fatali.	I	A
• dovrebbero essere presi in considerazione i nitrati per prevenire l'insorgenza di episodi ricorrenti.	IIa	B
Nei pazienti con evidenza di endotipi sovrapposti può essere presa in considerazione la terapia combinata con nitrati, calcio-antagonisti e altri vasodilatatori.	IIb	B
Pazienti di età avanzata, di sesso femminile, ad alto rischio emorragico, con comorbilità e di diversa etnia e condizione sociale – *Sezione 5*		
Per gli uomini e le donne si raccomanda di adottare la stessa terapia per la prevenzione cardiovascolare indicata dalla linee guida.	I	C
Si raccomanda di valutare il rischio emorragico utilizzando il PRECISE-DAPT score, lo strumento qualitativo ARC-HBR o altri metodi validati.	I	B
Nei pazienti con HIV si raccomanda di prestare attenzione alle possibili interazioni dei farmaci antiretrovirali con le statine.	I	B

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Gruppi di diversa etnia e status socioeconomico e sottorappresentati		
Si raccomanda un impegno costante e mirato: • per aumentare le prestazioni di cure cardiache sicure ed efficaci a tutti i pazienti affetti da SCC, in particolare a quelli con un livello socioeconomico più disagiato; e • per incrementare l'arruolamento nei futuri studi clinici di pazienti di gruppi geografici, sociali o di altro tipo che sono attualmente sottorappresentati.	I	C
Screening della malattia coronarica nei soggetti asintomatici – *Sezione 5*		
Nei pazienti con calcificazioni coronariche precedentemente documentate alla TC del torace dovrebbe essere preso in considerazione di utilizzare tali reperti per migliorare la stratificazione del rischio e orientare il trattamento dei fattori di rischio modificabili.	IIa	C
Il CACS può essere preso in considerazione per migliorare la stratificazione del rischio nei soggetti con livelli di rischio prossimi alla soglia decisionale di trattamento.	IIb	C
Aderenza alla terapia farmacologica e alle modifiche dello stile di vita – *Sezione 6*		
Per migliorare l'aderenza del paziente ad uno stile di vita sano e alla terapia farmacologica si raccomandano interventi di mHealth (es. utilizzando messaggi di testo, applicazioni, dispositivi indossabili).	I	A
Per migliorare l'aderenza si raccomandano interventi comportamentali.	I	B
Per aumentare l'aderenza del paziente alla terapia medica si raccomanda di semplificare i regimi farmacologici (es. utilizzando combinazioni di farmaci a dose fissa).	I	B
Per promuovere l'aderenza si raccomanda il coinvolgimento multiprofessionale e dei familiari, oltre all'educazione e al coinvolgimento del paziente.	I	C
Angina/ischemia ricorrente o refrattaria – *Sezione 6*		
Nei pazienti con angina refrattaria che comporta una scarsa qualità di vita e con documentata o sospetta ANOCA/INOCA si raccomanda di eseguire i test funzionali invasivi per definire gli endotipi di ANOCA/INOCA e il trattamento più appropriato, tenendo conto delle scelte e delle preferenze del paziente.	I	B

ACE-I, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ANOCA, angina in assenza di malattia coronarica ostruttiva; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; ARC-HBR, Academic Research Consortium for High Bleeding Risk; BMI, indice di massa corporea; BPAC, bypass aortocoronarico; CACS, score del calcio coronarico; CAD, malattia coronarica; CCB, calcio-antagonista; CCTA, angio-tomografia computerizzata coronarica; CFC, capacità di flusso coronarico; CFR, riserva di flusso coronarico; CKD, malattia renale cronica; C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; CV, cardiovascolare; CYP3A4, citocromo P450 3A4; DHP, diidropiridina; DMT2, diabete mellito di tipo 2; dPR, rapporto di pressione diastolica; ECG, elettrocardiogramma; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; FFR, riserva frazionale di flusso; FFR-CT, riserva frazionale di flusso derivata dalla CCTA; GLP-1, glucagon-like peptide-1; HbA1c, emoglobina glicata; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; HIV, virus dell'immunodeficienza umana; HSR, resistenza iperemica della stenosi; ICA, angiografia coronarica invasiva; iFR, instantaneous wave-free ratio; IM, infarto miocardico; INOCA, ischemia in assenza di malattia coronarica ostruttiva; IVUS, ecografia intravascolare; LAD, arteria discendente anteriore sinistra; MCV, malattia cardiovascolare; MACE, eventi cardiovascolari avversi maggiori; MCS, assistenza meccanica al circolo; OCT, tomografia a coerenza ottica; PCI, procedura coronarica percutanea; Pd/Pa, rapporto tra pressione coronarica distale e pressione aortica; PET, tomografia ad emissione di positroni; PRECISE-DAPT, PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual AntiPlatelet Therapy; QFR, rapporto di flusso quantitativo; RFR, riserva relativa di flusso; RMC, risonanza magnetica cardiaca; SC, scompenso cardiaco; SCC, sindrome coronarica cronica; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; SPECT, tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo; TC, tomografia computerizzata; VS, ventricolare sinistro.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

Tabella 4. Modifiche delle raccomandazioni.

Raccomandazioni 2019	Classe[a]	Livello[b]	Raccomandazioni 2024	Classe[a]	Livello[b]
Raccomandazioni per la terapia antianginosa nei pazienti con sindrome coronarica cronica – *Sezione 4*					
Il nicorandil, la ranolazina, l'ivabradina o la trimetazidina dovrebbero essere presi in considerazione come trattamento di seconda linea per ridurre la frequenza degli attacchi anginosi e migliorare la tolleranza all'esercizio nei soggetti che presentano intolleranza o controindicazioni alla terapia con beta-bloccanti, CCB e nitrati a lunga durata d'azione o quando questa sia inefficace nel controllare adeguatamente la sintomatologia.	IIa	B	I nitrati a lunga durata d'azione o la ranolazina dovrebbero essere presi in considerazione come terapia aggiuntiva nei pazienti trattati con beta-bloccanti e/o CCB con un controllo inadeguato dei sintomi, o come parte del trattamento iniziale in pazienti adeguatamente selezionati.	IIa	B

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Raccomandazioni 2019	Classe[a]	Livello[b]	Raccomandazioni 2024	Classe[a]	Livello[b]
In pazienti selezionati può essere presa in considerazione la combinazione di un beta-bloccante o di un CCB con farmaci di seconda linea (ranolazina, nicorandil, ivabradina, trimetazidina) quale terapia di prima scelta in base alla frequenza cardiaca, ai valori pressori e alla tolleranza.	IIb	B	Il nicorandil e la trimetazidina possono essere presi in considerazione come terapia aggiuntiva nei pazienti trattati con beta-bloccanti e/o CCB con inadeguato controllo dei sintomi, o come parte del trattamento iniziale in pazienti adeguatamente selezionati.	IIb	B
Terapia antitrombotica nei pazienti con sindrome coronarica cronica – *Sezione 4*					
L'aspirina 75-100 mg/die è raccomandata nei pazienti con storia pregressa di IM o rivascolarizzazione.	I	A	Nei pazienti con SCC e pregresso IM o precedentemente sottoposti a PCI è raccomandato il trattamento con aspirina 75-100 mg/die a tempo indefinito dopo un periodo iniziale di DAPT.	I	A
Il clopidogrel 75 mg/die è raccomandato come farmaco alternativo nei pazienti con intolleranza all'aspirina.	I	B	Nei pazienti con SCC e pregresso IM o precedentemente sottoposti a PCI è raccomandato il trattamento con clopidogrel 75 mg/die quale alternativa sicura ed efficace all'aspirina in monoterapia.	I	A
Il clopidogrel 75 mg/die può essere preso in considerazione al posto dell'aspirina nei pazienti sintomatici e asintomatici con PAD o storia pregressa di ictus ischemico e attacco ischemico transitorio.	IIb	B			
L'aspirina 75-100 mg/die può essere presa in considerazione nei pazienti senza pregresso IM o rivascolarizzazione con CAD accertata ai test di imaging.	IIb	C	Nei pazienti senza pregresso IM o intervento di rivascolarizzazione ma che presentano CAD ostruttiva significativa è raccomandato il trattamento con aspirina 75-100 mg/die a tempo indefinito.	I	B
Terapia antitrombotica nei pazienti con sindrome coronarica cronica sottoposti a procedura coronarica percutanea che non hanno un'indicazione alla terapia anticoagulante orale – *Sezione 4*					
L'aspirina 75-100 mg/die è raccomandata dopo impianto di stent.	I	A	Nei pazienti con SCC che non hanno un'indicazione alla TAO, come strategia antitrombotica di default dopo PCI con impianto di stent è raccomandata la DAPT con aspirina 75-100 mg e clopidogrel 75 mg/die per 6 mesi.	I	A
Il clopidogrel 75 mg/die dopo appropriata dose di carico (es. 600 mg o >5 giorni di terapia di mantenimento) è raccomandato in aggiunta all'aspirina per 6 mesi dopo impianto di stent, indipendentemente dal tipo di stent, a meno che non sia indicata una durata inferiore (1-3 mesi) per il rischio di sanguinamento potenzialmente fatale.	I	A			
Il clopidogrel 75 mg/die dopo appropriata dose di carico (es. 600 mg o >5 giorni di terapia di mantenimento) può essere preso in considerazione per 1 mese nei pazienti a rischio molto alto di sanguinamento potenzialmente fatale.	IIb	C	Nei pazienti ad alto rischio emorragico ma che non presentano un elevato rischio ischemico si raccomanda di interrompere la DAPT 1-3 mesi post-PCI e di proseguire con la singola terapia antiaggregante.	I	A
Il clopidogrel 75 mg/die dopo appropriata dose di carico (es. 600 mg o >5 giorni di terapia di mantenimento) dovrebbe essere preso in considerazione per 3 mese nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento potenzialmente fatale.	IIa	A	L'interruzione della DAPT dopo 1-3 mesi post-PCI con impianto di stent può essere presa in considerazione nei pazienti che non sono ad alto rischio di sanguinamenti né di eventi ischemici.	IIb	B

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Raccomandazioni 2019	Classe[a]	Livello[b]	Raccomandazioni 2024	Classe[a]	Livello[b]
Terapia antitrombotica a lungo termine nei pazienti con sindrome coronarica cronica che hanno un'indicazione alla terapia anticoagulante orale – *Sezione 4*					
Quando debba essere instaurata la TAO in un paziente con FA eleggibile a trattamento con NOAC, si raccomanda di preferire i NOAC rispetto agli AVK.	I	A	Nei pazienti con SCC e FA che hanno un'indicazione alla TAO a lungo termine è raccomandato il trattamento a tempo indefinito con AVK da soli o, preferibilmente, con DOAC da soli (se non controindicati) a dosaggio terapeutico.	I	B
Nei pazienti con FA e CHA_2DS_2-VASc score ≥2 se di sesso maschile o ≥3 se di sesso femminile si raccomanda la TAO a lungo termine (con NOAC o AVK con tempo in range terapeutico >70%).	I	A			
Nei pazienti con FA e CHA_2DS_2-VASc score =1 se di sesso maschile o =2 se di sesso femminile dovrebbe essere presa in considerazione la TAO a lungo termine (con NOAC o AVK con tempo in range terapeutico >70%).	IIa	B			
Nei pazienti con FA, pregresso IM e ad alto rischio di eventi ischemici ricorrenti ma non ad alto rischio emorragico può essere presa in considerazione l'aspirina 75-100 mg/die (o il clopidogrel 75 mg/die) in aggiunta alla TAO a lungo termine.	IIb	B			
Terapia antitrombotica nei pazienti con sindrome coronarica cronica sottoposti a procedura coronarica percutanea che hanno un'indicazione alla terapia anticoagulante orale – *Sezione 4*					
In assenza di complicanze post-PCI dovrebbe essere presa in considerazione l'interruzione precoce (≤1 settimana) della terapia con aspirina e la prosecuzione della duplice terapia con anticoagulanti orali e clopidogrel quando sussista un basso rischio di trombosi dello stent o quando il rischio emorragico sia superiore al rischio di trombosi dello stent indipendentemente dal tipo di stent utilizzato.	IIa	B	In assenza di complicanze post-PCI, nei pazienti con SCC che hanno un'indicazione concomitante alla TAO si raccomanda: • l'interruzione precoce della terapia con aspirina (≤1 settimana); • seguita dalla prosecuzione della TAO e del clopidogrel: ○ per 6 mesi nei pazienti non ad alto rischio ischemico; o ○ per 12 mesi nei pazienti ad alto rischio ischemico; • seguita dalla TAO da sola.	I	A
Quando il rischio di trombosi dello stent sia superiore al rischio emorragico dovrebbe essere presa in considerazione la triplice terapia con aspirina, clopidogrel e anticoagulanti orali per 1 mese o più, definendone la durata complessiva (≤6 mesi) in base alla valutazione di tali rischi e da esplicitare chiaramente al momento della dimissione.	IIa	C	Nei pazienti ad alto rischio ischemico o con caratteristiche anatomiche/procedurali ritenute essere più problematiche rispetto al rischio di sanguinamento dovrebbe essere presa in considerazione la prosecuzione del trattamento con aspirina per 1 mese post-PCI, in aggiunta alla TAO e al clopidogrel.	IIa	B
Raccomandazioni per la terapia ipolipemizzante nei pazienti con sindrome coronarica cronica – *Sezione 4*					
In tutti i pazienti con SCC è raccomandato il trattamento con statine.	I	A	In tutti i pazienti con SCC è raccomandato il trattamento con statine ad alta intensità alle dosi massime tollerate per conseguire i valori target di C-LDL.	I	A

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Raccomandazioni 2019	Classe[a]	Livello[b]	Raccomandazioni 2024	Classe[a]	Livello[b]
Diagnosi e trattamento dei pazienti con angina/ischemia in assenza di malattia coronarica ostruttiva – *Sezione 5*					
La determinazione della CFR e/o delle resistenze microcircolatorie mediante filo guida dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con sintomatologia persistente che presentano coronarie indenni o moderatamente stenotiche all'angiografia con iwFR/FFR preservati.	IIa	B	Nei pazienti con sintomatologia persistente nonostante terapia medica nei quali si sospetti la presenza di ANOCA/INOCA (sintomi anginosi con arterie coronarie indenni o lesioni non ostruttive all'imaging non invasivo o stenosi di severità intermedia con FFR/iFR preservati alla coronarografia) e che presentano una scarsa qualità di vita, si raccomanda di eseguire un test funzionale invasivo per identificare gli endotipi potenzialmente trattabili e per migliorare i sintomi e la qualità di vita, tenendo conto delle scelte e delle preferenze del paziente.	I	B
Nel caso di coronarie indenni o moderatamente stenotiche all'angiografia con iwFR/FFR preservati, durante l'esame può essere presa in considerazione la somministrazione intracoronarica di acetilcolina con monitoraggio ECG allo scopo di identificare la presenza di vasospasmo coronarico.	IIb	B			
Test diagnostici per angina vasospastica – *Sezione 5*					
Il monitoraggio ECG ambulatoriale deve essere preso in considerazione per identificare eventuali deviazioni del tratto ST in assenza di elevata frequenza cardiaca.	IIa	C	Nei soggetti con sospetta angina vasospastica e sintomi frequenti dovrebbe essere preso in considerazione il monitoraggio ECG ambulatoriale per identificare eventuali deviazioni del tratto ST durante l'attacco anginoso.	IIa	B
Screening della malattia coronarica nei soggetti asintomatici – *Sezione 5*					
La stima del rischio globale mediante un sistema per la stima del rischio come lo SCORE è raccomandata in tutti i soggetti adulti asintomatici di età >40 anni senza evidenza di MCV, diabete, CKD o ipercolesterolemia familiare.	I	C	Nei soggetti sani si raccomanda lo screening opportunistico dei fattori di rischio cardiovascolare, nonché per stimare il rischio di eventi cardiovascolari mediante specifici score, come il sistema SCORE2 e SCORE2-OP, allo scopo di individuare i soggetti ad alto rischio e orientare le decisioni terapeutiche.	I	C
Diagnosi di progressione della malattia nei pazienti con sindrome coronarica cronica accertata – *Sezione 6*					
Nei pazienti con sintomi di nuova insorgenza o in aggravamento si raccomanda di procedere alla stratificazione del rischio utilizzando preferibilmente l'imaging da stress o, in alternativa, l'ECG da sforzo.	I	B	Nei pazienti con sintomi di nuova insorgenza o in aggravamento si raccomanda di eseguire la stratificazione del rischio, preferibilmente mediante imaging da stress.	I	C
Linee guida ESC/EACTS 2018 sulla rivascolarizzazione miocardica	**Classe[a]**	**Livello[b]**	**Raccomandazioni 2024**	**Classe[a]**	**Livello[b]**
Raccomandazioni per l'intervento di rivascolarizzazione nei pazienti con sindrome coronarica cronica – *Sezione 4*					
Intervento di rivascolarizzazione per migliorare l'outcome					
Nei pazienti con SCC e FEVS ≤35%					
Nei pazienti con malattia mono- o bivasale nei quali possa essere conseguita una rivascolarizzazione completa, in alternativa all'intervento di BPAC dovrebbe essere presa in considerazione la PCI.	IIa	C	In pazienti selezionati con SCC e FEVS ≤35% affetti da malattia multivasale funzionalmente significativa e ad alto rischio chirurgico o ritenuti inoperabili, in alternativa all'intervento di BPAC può essere presa in considerazione la PCI.	IIb	B
Nei pazienti con malattia trivasale dovrebbe essere presa in considerazione la PCI previa valutazione da parte dell'Heart Team dell'anatomia coronarica del paziente, della completezza attesa della rivascolarizzazione e della presenza di diabete e comorbilità.	IIa	C			

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Raccomandazioni 2019	Classe[a]	Livello[b]	Raccomandazioni 2024	Classe[a]	Livello[b]
Raccomandazioni per l'intervento di rivascolarizzazione nei pazienti con sindrome coronarica cronica basate su fattori clinici e anatomici – *Sezione 4*					
Tronco comune					
Malattia del tronco comune con SYNTAX score basso (0-22), PCI.	I	A	Nei pazienti con SCC e stenosi significativa del tronco comune con complessità anatomica bassa (SYNTAX score ≤22) nei quali la PCI consenta di ottenere una rivascolarizzazione completa al pari dell'intervento di BPAC, si raccomanda la PCI in alternativa al BPAC in ragione della minore invasività e dell'analoga sopravvivenza.	I	A
Malattia del tronco comune con SYNTAX score intermedio (23-32), PCI.	IIa	A	Nei pazienti con SCC e stenosi significativa del tronco comune con complessità anatomica intermedia (SYNTAX score 23-32), nei quali la PCI consenta di ottenere una rivascolarizzazione completa al pari dell'intervento di BPAC, dovrebbe essere presa in considerazione la PCI in ragione della minore invasività e dell'analoga sopravvivenza.	IIa	A
Malattia multivasale con interessamento del tronco comune					
Malattia del tronco comune con SYNTAX score elevato (≥33), PCI.	III	B	Nei pazienti con SCC ad alto rischio chirurgico può essere presa in considerazione la PCI rispetto alla sola terapia medica.	IIb	B
Malattia multivasale e diabete					
Nei pazienti diabetici con SCC e malattia trivasale con SYNTAX score 0-22, PCI.	IIb	A	Nei pazienti con SCC ad alto rischio chirurgico dovrebbe essere presa in considerazione la PCI rispetto alla sola terapia medica allo scopo di migliorare i sintomi e ridurre il rischio di outcome avverso.	IIa	B
Nei pazienti diabetici con SCC e malattia trivasale con SYNTAX score elevato (>22), PCI.	III	A			
Malattia mono- o bivasale con interessamento della LAD prossimale					
Nei pazienti con malattia mono- o bivasale con interessamento della LAD prossimale sono raccomandati l'intervento di BPAC o la PCI.	I	A	Nei pazienti con SCC e malattia mono- o bivasale significativa con interessamento della LAD prossimale e scarsamente responsivi alla terapia medica diretta dalle linee guida, si raccomanda l'intervento di BPAC o la PCI rispetto alla sola terapia medica allo scopo di migliorare i sintomi e l'outcome.	I	A
			Nei pazienti con SCC e malattia mono- o bivasale significativa con interessamento della LAD prossimale, meno idonei alla PCI e scarsamente responsivi alla terapia medica diretta dalle linee guida è raccomandato l'intervento di BPAC allo scopo di migliorare i sintomi e ridurre il rischio di reintervento.	I	B
Malattia mono- o bivasale senza interessamento della LAD prossimale					
Nei pazienti con malattia mono- o bivasale senza interessamento della LAD prossimale è raccomandata la PCI.	I	C	Nei pazienti sintomatici con SCC e malattia mono- o bivasale significativa senza interessamento della LAD prossimale e scarsamente responsivi alla terapia medica diretta dalle linee guida si raccomanda la PCI allo scopo di migliorare i sintomi.	I	B

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Raccomandazioni 2019	Classe[a]	Livello[b]	Raccomandazioni 2024	Classe[a]	Livello[b]
Nei pazienti con malattia mono- o bivasale senza interessamento della LAD prossimale può essere preso in considerazione l'intervento di BPAC.	IIb	C	Nei pazienti sintomatici con SCC e malattia mono- o bivasale significativa senza interessamento della LAD prossimale e scarsamente responsivi alla terapia medica diretta dalle linee guida non candidabili a rivascolarizzazione mediante PCI può essere preso in considerazione l'intervento di BPAC allo scopo di migliorare i sintomi.	IIb	C

ANOCA, angina in assenza di malattia coronarica ostruttiva; AVK, antagonista della vitamina K BPAC, bypass aortocoronarico; CAD, malattia coronarica; CCB, calcio-antagonista; CFR, riserva di flusso coronarico; CHA2DS2-VASc, scompenso cardiaco congestizio o disfunzione ventricolare sinistra, ipertensione, età ≥75 anni (2 punti), diabete, ictus (2 punti), malattia vascolare, età 65-74 anni, sesso femminile; CKD, malattia renale cronica; C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; DAPT, duplice terapia antiaggregante piastrinica; DOAC, anticoagulante orale diretto; EACTS, European Association for Cardio-Thoracic Surgery; ECG, elettrocardiogramma; ESC, Società Europea di Cardiologia; FA, fibrillazione atriale; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; FFR, riserva frazionale di flusso; iFR(iwFR), instantaneous wave-free ratio; INOCA, ischemia in assenza di malattia coronarica ostruttiva; LAD, arteria discendente anteriore sinistra; IM, infarto miocardico; MCV, malattia cardiovascolare; MVD, malattia multivasale; NOAC, anticoagulante orale non antagonista della vitamina K; OAC, anticoagulante orale; PAD, arteriopatia periferica; PCI, procedura coronarica percutanea; SCC, sindrome coronarica cronica; SCORE2, Systematic Coronary Risk Estimation 2; SCORE-OP, Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons; SYNTAX, SYNergy Between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery; VS, ventricolare sinistro.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

3. APPROCCIO GRADUALE ALLA GESTIONE INIZIALE DEI PAZIENTI CON SOSPETTA SINDROME CORONARICA CRONICA

La gestione dei pazienti con sospetta SCC prevede quattro step (Figura 2):

STEP 1. Il primo step consiste in una valutazione clinica generale focalizzata sulla disamina dei sintomi e dei segni di SCC, differenziando le cause non cardiache di dolore toracico ed escludendo la presenza di SCA. In questa valutazione clinica iniziale, che può essere effettuata dal medico di medicina generale, devono essere eseguiti un elettrocardiogramma (ECG) a 12 derivazioni a riposo, gli esami ematici di base e, in soggetti selezionati, la radiografia del torace e i test di funzionalità polmonare.

STEP 2. Il secondo step prevede l'esecuzione di ulteriori esami cardiaci, come l'ecocardiografia a riposo per escludere la presenza di disfunzione ventricolare sinistra (VS) e valvulopatia. Successivamente, si raccomanda di stimare la probabilità clinica di CAD ostruttiva per orientare il differimento o l'indicazione ad altri test invasivi e non invasivi.

STEP 3. Il terzo step prevede l'esecuzione di test diagnostici per stabilire la diagnosi di SCC e determinare il rischio di eventi futuri.

STEP 4. Il quarto step comprende le modifiche dello stile di vita e dei fattori di rischio in associazione alla terapia "disease-modifying". Il più delle volte si rende necessaria una combinazione di farmaci antianginosi, ma in presenza di sintomi refrattari alla terapia farmacologica o di CAD ad alto rischio deve essere presa in considerazione la rivascolarizzazione coronarica. In caso di sintomi persistenti, nonostante sia stata esclusa la presenza di CAD ostruttiva, deve essere presa in considerazione l'evenienza di malattia coronarica microvascolare o vasospasmo.

3.1. STEP 1: Valutazione clinica generale

3.1.1. Anamnesi, diagnosi differenziale ed esame obiettivo

Un'anamnesi accurata e dettagliata rappresenta lo step iniziale del processo diagnostico per tutti gli scenari clinici nello spettro delle SCC. Il dolore o discomfort toracico (Figura 3) è uno dei sintomi primari di SCC anche se molti pazienti non presentano sintomi anginosi caratteristici in quanto di fatto questi possono variare in base ad età, sesso, etnia, stato socioeconomico e area geografica. Negli studi contemporanei, solamente il 10-25% dei pazienti con sospetta SCC presenta angina con i classici fattori predisponenti o allevianti, mentre il 57-78% mostra sintomi anginosi meno tipici e il 10-15% dispnea da sforzo[33,57].

Negli studi più datati era stato riportato che le donne manifestavano più frequentemente sintomi di dolore toracico meno caratteristici[58], mentre dati recenti mostrano che il dolore toracico anginoso ha la stessa prevalenza negli uomini e nelle donne, anche se con caratteristiche leggermente diverse[59]. I sintomi sono stati classificati come angina non tipica in oltre i due terzi dei pazienti di entrambi i sessi[21,60]. Da sottolineare che l'assenza di sintomi anginosi non preclude la presenza di SCC, in quanto può essere assente nei pazienti diabetici con neuropatia autonomica o nei pazienti anziani con uno stile di vita altamente sedentario nonostante CAD ostruttiva estremamente severa. Ovviamente il dolore toracico non è sempre indicativo di angina (cioè di natura ischemica), ma può essere correlato a condizioni non coronariche (es. pericardite) o non cardiovascolari[61,62].

I sintomi di dolore anginoso sono stati tradizionalmente classificati come "tipici, atipici o non anginosi/non cardiaci" a seconda della localizzazione del dolore e dei fattori precipitanti o allevianti. Sebbene l'angina che rispecchi tutte e tre queste caratteristiche, con discomfort toracico retrosternale indotto da stress fisico o emotivo e alleviato dal riposo o dalla nitroglicerina, sia altamente indicativa di ischemia secondaria a CAD ostruttiva, tutte queste caratteristiche raramente sono presenti quando l'ischemia è dovuta a disfunzione microvascolare o vasospasmo. Inoltre, nello studio PRECISE (Prospective Randomized Trial of the Optimal Evaluation of Cardiac Symptoms and Revascularization), i pazienti con angina "tipica" e quelli con angina "atipica" hanno mostrato un analogo outcome a 1 anno[57], stando ad indicare che la classificazione dei sintomi basata sulle caratteristiche tipiche dell'angina utilizzata nei modelli predittivi di CAD ostruttiva ha un limitato valore prognostico. Questa

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

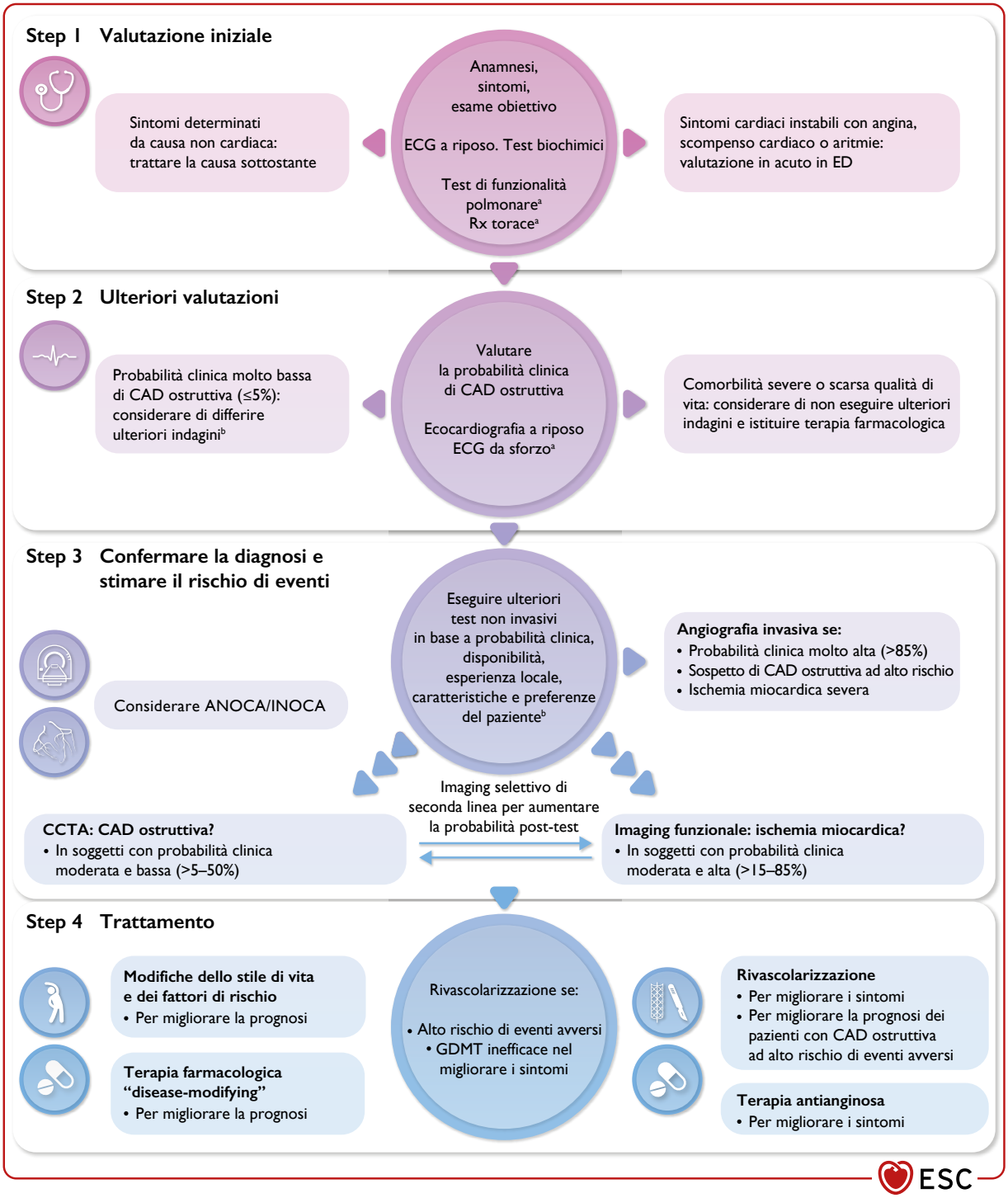

Figura 2. Approccio graduale alla gestione iniziale dei pazienti con sospetta sindrome coronarica cronica.
ANOCA, angina in assenza di malattia coronarica ostruttiva; CAD, malattia coronarica; CCTA, angio-tomografia computerizzata coronarica; ECG, elettrocardiogramma; ED, dipartimento d'emergenza; GDMT, terapia medica diretta dalle linee guida; INOCA, ischemia in assenza di malattia coronarica ostruttiva; SCC, sindrome coronarica cronica.
[a]In pazienti selezionati.
[b]Considerare anche lo spasmo coronarico o la disfunzione microvascolare.

terminologia usata per descrivere i sintomi anginosi non è più in linea con i concetti attuali di SCC e dovrebbe essere quindi sostituita da una descrizione dettagliata dei sintomi (Figura 3). È importante effettuare una valutazione completa del dolore toracico, n maniera da escludere oggettivamente la presenza di ischemia miocardica dovuta a CAD ostruttiva,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

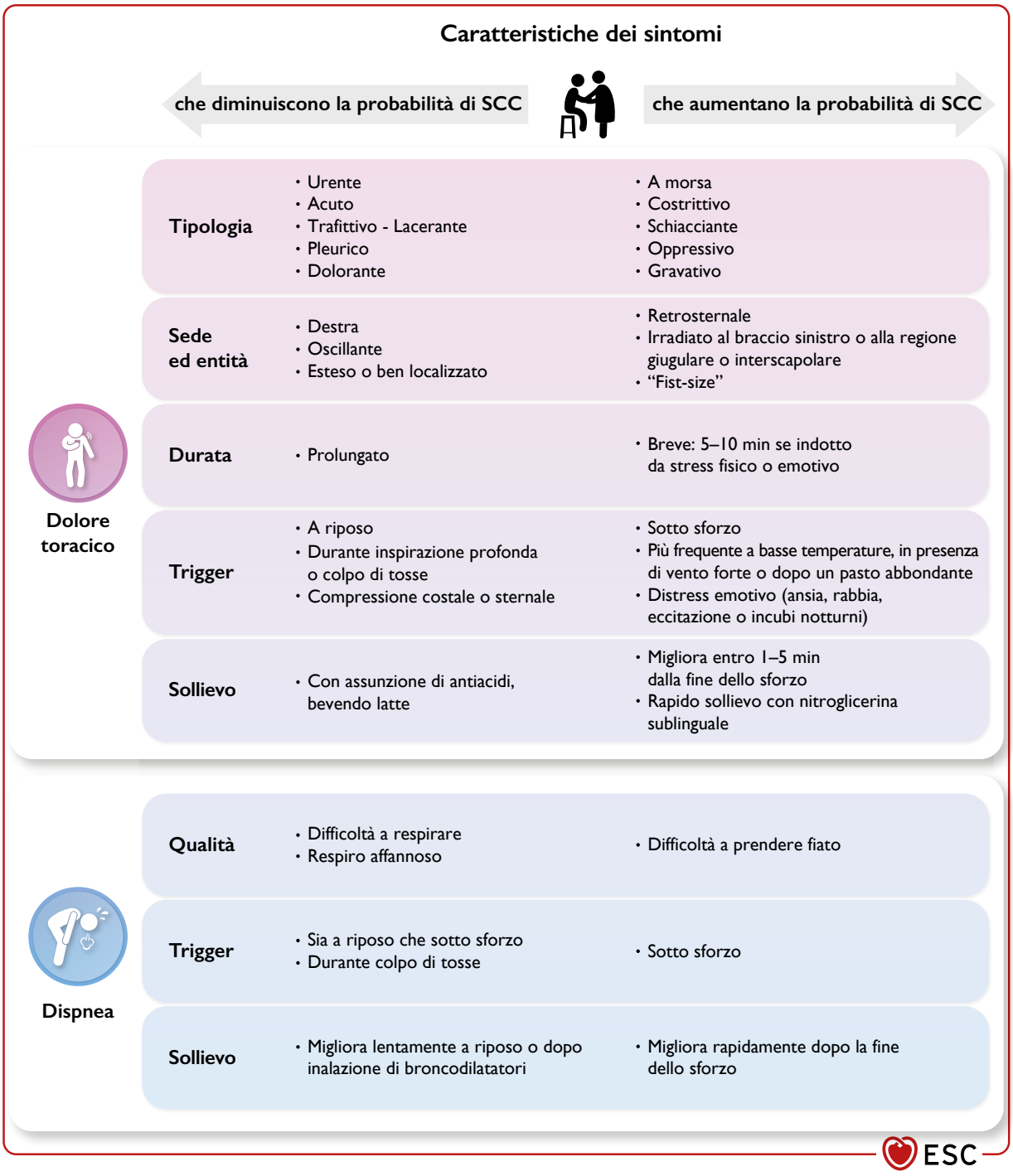

Figura 3. Principali sintomi delle sindromi coronariche croniche: angina e dispnea da sforzo.
SCC, sindrome coronarica cronica.

malattia microvascolare e/o vasospasmo coronarico, prima di classificarlo di natura non cardiaca.

La classificazione della Canadian Cardiovascular Society è tuttora ampiamente utilizzata come sistema di stadiazione dell'angina da sforzo per determinare la soglia di attività fisica che induce lo sviluppo dei sintomi (Tabella 5). È importante sottolineare che la severità dei sintomi non si associa esattamente alla severità della CAD ostruttiva e sembrerebbe diversa nei due sessi. Le donne sviluppano più frequentemente angina, anche se affette da CAD epicardica meno estesa, e ischemia miocardica meno severa rispetto agli uomini[63]. L'angina a riposo non è sempre indicativa di CAD ostruttiva severa

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Tabella 5. Classificazione della severità dell'angina da sforzo secondo la Canadian Cardiovascular Society.

Grado	Descrizione della severità dell'angina[66]	
I	Angina durante solo esercizio strenuo	Insorgenza di angina durante lo svolgimento prolungato, rapido o strenuo delle attività usuali (camminando o salendo le scale)
II	Angina durante esercizio moderato	Lieve limitazione delle attività abituali se vengono svolte rapidamente, dopo i pasti, al freddo, con il vento, durante stress emotivo o nelle prime ore del mattino, ma anche camminando in salita o salendo più di una rampa di scale ad andatura e in condizioni normali
III	Angina durante esercizio lieve	Difficoltà a camminare per uno o due isolati o salendo una rampa di scale ad andatura e in condizioni normali
IV	Angina a riposo	L'angina non è determinata da alcuno sforzo fisico

o fissa in quanto può verificarsi anche in pazienti con vasospasmo epicardico transitorio o vasospasmo microvascolare.

Nel raccogliere l'anamnesi è fondamentale documentare i fattori di rischio coronarico in quanto non solo possono essere modificabili ma saranno anche utilizzati per la stima della probabilità pre-test di CAD ostruttiva. Il counseling per la cessazione del fumo deve basarsi innanzitutto sulla valutazione quantitativa dell'uso di tabacco passato e presente per rendere il fattore di rischio più evidente al paziente. Inoltre, deve essere sempre effettuata un'anamnesi familiare dettagliata per la ricerca di malattia cardiovascolare (MCV) precoce o morte cardiaca improvvisa. I livelli di colesterolo, se disponibili, contribuiscono a definire l'ipercolesterolemia familiare[64]. È inoltre fondamentale valutare la presenza di comorbilità che influiscono sulla probabilità di CAD e sulla sopravvivenza complessiva. Particolarmente rilevante per l'elevata prevalenza nei pazienti con SCC è la presenza di diabete, broncopneumopatia cronica ostruttiva, malattia renale e malattia vascolare periferica e cerebrale.

I sintomi anginosi di recente insorgenza con frequenza o intensità variabili dovrebbero indurre a sospettare la presenza di una placca aterosclerotica coronarica instabile. In questi pazienti, per escludere un evento acuto deve essere utilizzato l'algoritmo diagnostico raccomandato dalle linee guida ESC 2023 per la gestione dei pazienti con SCA[65].

In caso di sospetta SCC, è importante eseguire un esame obiettivo approfondito comprensivo della misurazione dei valori pressori e dell'indice di massa corporea (BMI), nonché valutare la presenza di anemia, ipertensione, valvulopatia, ipertrofia VS o aritmie. Si raccomanda inoltre di ricercare eventuali evidenze di malattia vascolare non coronarica, che può essere asintomatica (palpazione dei polsi periferici; auscultazione delle arterie carotidi e femorali), e segni di altre comorbilità, come tireopatia, malattia renale o diabete. Queste informazioni dovrebbero essere integrate nel contesto di altri dati clinici, come la presenza di tosse o dolore puntorio, che rendono meno probabile la diagnosi di SCC. Si dovrebbe anche cercare di riprodurre i sintomi mediante palpazione e testare l'effetto della nitroglicerina sublinguale per classificare i sintomi.

3.1.2. Test di base: elettrocardiogramma a 12 derivazioni e test biochimici

Nei soggetti con sospetta SCC i test di base, eseguibili ambulatorialmente, comprendono l'ECG a 12 derivazioni, gli esami di laboratorio standard, l'ecocardiografia a riposo e, in pazienti selezionati, la radiografia del torace e i test di funzionalità polmonare qualora manifestino dispnea come sintomo principale.

3.1.2.1. Elettrocardiogramma

Il paradigma della diagnosi di ischemia miocardica si è basato per quasi un secolo sull'identificazione di alterazioni della ripolarizzazione, prevalentemente sotto forma di sottoslivellamento del tratto ST o anomalie dell'onda T. Pertanto, l'ECG a 12 derivazioni a riposo costituisce tuttora una componente fondamentale della valutazione iniziale del paziente con dolore toracico[67].

Tabella 1 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la raccolta dell'anamnesi, la valutazione dei fattori di rischio e l'esecuzione dell'elettrocardiogramma a risposo nei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica (Tabella 1 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Raccolta dell'anamnesi e valutazione dei fattori di rischio		
Nei soggetti che riferiscono sintomi di sospetta ischemia miocardica si raccomanda una valutazione accurata dei fattori di rischio cardiovascolare, dell'anamnesi e delle caratteristiche dei sintomi (come l'insorgenza, la durata, il tipo, la sede, i fattori predisponenti e allevianti, l'ora del giorno).	I	C
Sintomi come dolore toracico innescato da uno stress emotivo, dispnea o vertigini da sforzo, dolore irradiato alle braccia, alla mascella, al collo o alla parte superiore della schiena o l'affaticamento dovrebbero essere presi in considerazione quali potenziali equivalenti anginosi[18,33,57,59,77].	IIa	B
ECG a riposo		
Quando la valutazione clinica o ECG è indicativa di SCA anziché di SCC si raccomanda l'invio immediato al Pronto Soccorso e/o misurazioni ripetute dei livelli plasmatici di troponina, preferibilmente utilizzando i test ad alta sensibilità o ultrasensibili, per escludere la presenza di danno miocardico acuto[78,79].	I	B
In tutti i soggetti che riferiscono dolore toracico si raccomanda di eseguire un ECG a 12 derivazioni a riposo (a meno che non sia stata identificata una chiara causa extracardiaca), in particolare durante o immediatamente dopo un episodio suggestivo di ischemia miocardica.	I	C

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Le alterazioni del tratto ST registrate durante tachiaritmia sopraventricolare, in particolare in corso di tachicardia da rientro atrioventricolare, non devono essere ritenute di per sé evidenza affidabile di CAD ostruttiva[80-84].	III	B

CAD, malattia coronarica; ECG, elettrocardiogramma; SCA, sindrome coronarica acuta; SCC, sindrome coronarica cronica.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

Dopo un attacco anginoso, spesso l'ECG a riposo risulta nella norma. Ciononostante, anche in assenza di alterazioni della ripolarizzazione, l'ECG a riposo può essere indirettamente suggestivo di SCC quando sono presenti segni di pregresso IM (onde Q o R patologiche) o disturbi della conduzione [principalmente blocco di branca sinistra (BBS) e conduzione atrioventricolare compromessa]. Non è raro che la fibrillazione atriale (FA) si associ a SCC[68]. Il sottoslivellamento del tratto ST durante una crisi di tachiaritmia sopraventricolare, tuttavia, non è un forte predittore di CAD ostruttiva[69-72].

L'ECG può essere cruciale per la diagnosi di ischemia miocardica transitoria in quanto rileva le alterazioni dinamiche del tratto ST in corso di angina. L'angina vasospastica (VSA) deve essere sospettata quando si osservano tipiche elevazioni o depressioni transitorie del tratto ST con variazioni dell'onda U durante un attacco di angina a riposo[73].

Il monitoraggio ECG ambulatoriale a lungo termine può essere preso in considerazione in pazienti selezionati per identificare la presenza di ischemia durante un episodio anginoso non correlato all'attività fisica. Le alterazioni ECG indicative di ischemia al monitoraggio ECG ambulatoriale sono frequenti nelle donne, ma non sono correlate ai risultati del test da sforzo[74]. Al monitoraggio ECG ambulatoriale i pazienti con SCC possono anche presentare ischemia "silente", ma le relative strategie terapeutiche non hanno dimostrato un chiaro beneficio in termini di sopravvivenza[75,76].

3.1.2.2. Test biochimici

I test ematici di laboratorio consentono di identificare potenziali cause di ischemia (es. anemia severa, ipertiroidismo) e i fattori di rischio cardiovascolare (es. profilo lipidico, glicemia a digiuno), nonché forniscono informazioni prognostiche (es. malattia renale, stati infiammatori). Qualora le determinazioni dei livelli di glicemia plasmatica a digiuno e di emoglobina glicata (HbA1c) siano entrambi non dirimenti, è opportuno eseguire un test da carico orale di glucosio[85,86].

Nell'ottica di perfezionare la stratificazione del rischio ed orientare il trattamento, in tutti i soggetti con sospetta SCC deve essere valutato il profilo lipidico, con determinazione dei livelli di colesterolo totale, colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità (C-HDL) e dei trigliceridi, in maniera da poter calcolare il colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL)[16,64]. La determinazione a digiuno è necessaria unicamente per una maggiore caratterizzazione della dislipidemia severa o per il follow-up dei pazienti con ipertrigliceridemia[64], ma non in altre situazioni[87]. Elevati livelli di lipoproteina(a) rappresentano un marcatore di rischio cardiovascolare, in particolare di malattia aterosclerotica ad esordio precoce[88] e alcune strategie di riduzione dei livelli di lipoproteina(a) sono attualmente in corso di valutazione in studi di outcome cardiovascolare di fase 3[89-91]. Tenuto conto che i livelli di lipoproteina(a) circolante sono determinati geneticamente e non subiscono fluttuazioni sostanziali nel corso della vita[89,91], nei soggetti con sospetta SCC è sufficiente una sola misurazione[92].

La presenza di disfunzione renale si associa ad un'aumentata probabilità di CAD e ha un impatto negativo sulla prognosi[93-95]. Anche la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) influisce sui farmaci ad escrezione renale. È ragionevole misurare anche i livelli di acido urico, in quanto l'iperuricemia è di frequente riscontro e può influenzare la funzionalità renale.

Tabella 2 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i test biochimici di base nella valutazione diagnostica iniziale dei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica (Tabella 2 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
In tutti i soggetti si raccomanda di eseguire i seguenti test ematici per perfezionare la stratificazione del rischio, identificare la presenza di comorbilità ed orientare il trattamento:		
• profilo lipidico comprensivo dei valori di C-LDL[64,128];	I	A
• emocromo completo (comprensivo dei valori di emoglobina)[129-133];	I	B
• misurazione della creatininemia e valutazione della funzione renale[134];	I	B
• stato glicemico con determinazione dei livelli di HbA1c e/o di glicemia a digiuno[16,86,135,136].	I	B
Nei pazienti con sospetta SCC si raccomanda di valutare almeno una volta la funzione tiroidea[137,138].	I	B
Inoltre dovrebbe essere presa in considerazione la determinazione dei livelli plasmatici di hs-CRP e/o fibrinogeno[109-118,121,125].	IIa	B

C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; HbA1c, emoglobina glicata; hs-CRP, proteina C-reattiva ad alta sensibilità; SCC, sindrome coronarica cronica.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

In caso di sospetto clinico di CAD instabile occorre misurare i livelli dei biomarker di danno miocardico – come la troponina T o I – utilizzando preferibilmente i test ad alta sensibilità e attenendosi alle linee guida ESC 2023 per la gestione dei pazienti con SCA[65]. Qualora vengano utilizzati i test ad alta sensibilità, numerosi pazienti con angina stabile presenteranno ridotti livelli di troponina. Elevati livelli di troponina si associano ad outcome sfavorevole[96-100] e in alcuni studi di piccole dimensioni è stato riportato un potenziale valore incrementale nella diagnosi di CAD ostruttiva[101-104], ma sono necessari studi più ampi per verificare l'utilità di una valutazione sistematica nei soggetti con sospetta SCC. Diversi biomarker possono teoricamente essere di utilità prognostica, ma non hanno ancora un ruolo nella diagnosi di CAD ostruttiva anche se sono stati pubblicati alcuni risultati promettenti[105-108]. In caso di sospetto SC, la determinazione dei livelli di NT-proBNP è utile per confermare o escludere la diagnosi.

I marcatori di infiammazione, come la proteina C-reattiva[109-113] e il fibrinogeno[114-118], sono fattori predittivi del ri-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

schio di CAD e possono essere utilizzati per stimare il rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti con SCC[99,111], anche se hanno un valore incrementale limitato rispetto ai fattori di rischio tradizionali[111]. Tuttavia, nei pazienti in trattamento con statine di nuova generazione, la proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP) si è dimostrata un fattore predittivo di eventi cardiovascolari e mortalità più potente del C-LDL[119,120] ed è probabile che questi pazienti possano trarre beneficio da un'ulteriore riduzione del C-LDL mediante terapia ipolipemizzante aggiuntiva, ad esempio con ezetimibe, inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9)[121], inclisiran o acido bempedoico[122-124]. Nei pazienti in trattamento con statine e inibitori di PCSK9, elevati livelli di hs-CRP potrebbero essere indicativi di rischio infiammatorio residuo che può essere ulteriormente ridotto in combinazione con la modulazione dell'infiammazione[119,125,126]. Nei pazienti con malattia renale cronica (CKD) ad alto rischio cardiovascolare, l'inibizione sperimentale dell'interleuchina-6, uno dei principali fattori correlati all'aterotrombosi, ha determinato parallelamente una marcata riduzione dei livelli di proteina C-reattiva e fibrinogeno[127].

3.2. STEP 2: Ulteriori valutazioni

3.2.1. Probabilità clinica pre-test di malattia coronarica aterosclerotica ostruttiva

La diagnosi di SCC si basa sull'interpretazione dei sintomi, soppesando l'impatto di età, sesso, fattori di rischio e comorbilità rispetto alla probabilità di SCC e selezionando il test diagnostico più appropriato per confermare la diagnosi sospettata clinicamente. Per facilitare la diagnosi, possono essere utilizzati i modelli predittivi per CAD ostruttiva che integrano i fattori clinici e forniscono indicazioni sul tipo di test diagnostico da prediligere in base alla rispettiva capacità di confermare o escludere la presenza di CAD aterosclerotica ostruttiva. È importante sottolineare che questi modelli non consentono di stimare la probabilità di ANOCA/INOCA, che deve sempre essere presa in considerazione in caso di sintomi persistenti dopo il differimento di ulteriori test o quando i test diagnostici hanno escluso la presenza di CAD ostruttiva.

I modelli utilizzati per stimare la probabilità di CAD ostruttiva evidenziata all'ICA, inizialmente basati su sesso, età e sintomi anginosi secondo l'approccio di Diamond-Forrester[25], sono stati ripetutamente aggiornati in seguito al riscontro nelle coorti occidentali contemporanee di una minore prevalenza di CAD ostruttiva all'angiografia invasiva[26,29]. La sovrastima della prevalenza di CAD ostruttiva ha limitato l'utilità di questi modelli nella pratica clinica di routine in quanto non fornivano una stima accurata della probabilità post-test di CAD ostruttiva ai test diagnostici di imaging[1,29,30].

Nelle linee guida ESC 2019 per la diagnosi e il trattamento delle SCC era stato introdotto il concetto di probabilità clinica per una valutazione più completa e personalizzata della probabilità di CAD ostruttiva[1].

Rispetto al modello di probabilità pre-test di base (che comprendeva età, sesso e natura dei sintomi), l'aggiunta dei fattori di rischio conferisce un maggiore potere discriminante per CAD ostruttiva, riclassificando un numero più elevato di soggetti nella categoria di probabilità bassa o molto bassa di malattia e mantenendo un'elevata accuratezza[30,139,140]. Il modello RF-CL (probabilità clinica aggiustata per i fattori di rischio), che si basa su sesso, età, sintomi anginosi e numero di fattori di rischio, è dotato di un'accuratezza diagnostica analoga a quella dei modelli più avanzati senza necessitare però di un calcolo computerizzato (Figura 4)[139,141,142]. Il modello RF-CL consente di triplicare il numero di soggetti classificati nella categoria di probabilità di CAD ostruttiva molto bassa (≤5%) rispetto al modello di probabilità pre-test ESC (ESC-PTP) (38% vs 12%)[139], oltre a predire un tasso annualizzato di IM e mortalità dello 0.5%, 1.1% e 2.1% nei soggetti, rispettivamente, con una probabilità di CAD ostruttiva molto bassa, bassa e moderata[143].

Nei soggetti con livelli elevati dei singoli fattori di rischio o con comorbilità associate ad una maggiore prevalenza di CAD ostruttiva che non rientrano nel modello RF-CL, ad esempio quelli con ipercolesterolemia familiare, disfunzione renale severa, malattie reumatiche/infiammatorie e arteriopatia periferica (PAD), potrebbe essere necessario un aggiustamento individuale della probabilità.

L'ECG da sforzo potrebbe contribuire a modificare la probabilità di CAD ostruttiva e può essere utilizzato nei pazienti con una probabilità clinica bassa (>5-15%), nei quali un test negativo consentirebbe di riclassificarli nella categoria di probabilità clinica molto bassa (≤5%) con una prognosi favorevole[144]. Tuttavia, come test diagnostico di prima scelta la CCTA può fornire informazioni più accurate ed è risultata associata ad un miglioramento dei sintomi anginosi durante il follow-up rispetto a una strategia basata sull'ECG da sforzo come primo esame[145-148]; in maniera analoga in alcuni studi randomizzati è stato osservato un rischio più elevato di eventi avversi quando è stata adottata una strategia diagnostica basata sull'ECG da sforzo rispetto ad una guidata dalla CCTA[34,146]. Ciononostante, l'ECG da sforzo è comunque utile dal punto di vista clinico per riprodurre i sintomi anginosi, che hanno un valore prognostico[149,150].

A differenza dell'ECG da sforzo, la visualizzazione di placche aterosclerotiche calcifiche nelle arterie coronarie influisce in maniera significativa sulla probabilità clinica di CAD aterosclerotica ostruttiva. Le calcificazioni coronariche (CAC) possono essere quantificate utilizzando lo score del calcio coronarico (CACS) alla tomografia computerizzata (TC) "ECG-gated" senza mezzo di contrasto o, in alternativa, possono essere valutate qualitativamente analizzando, se disponibile, una precedente TC del torace. L'assenza di CAC (CACS = 0) ha un valore predittivo negativo per CAD ostruttiva molto elevato (>95%) [151]. Da sottolineare che i pazienti più giovani raramente sono affetti da CAD ostruttiva, ma in caso di riscontro presentano più frequentemente un CACS = 0 (58% in quelli di età <40 anni) rispetto ai pazienti di età avanzata (9% in quelli di età 60-69 anni)[152].

Alcuni studi randomizzati di piccole dimensioni hanno dimostrato che nei pazienti senza CAC l'esecuzione di ulteriori test può essere differita in sicurezza, senza comportare un aumento dell'incidenza di eventi avversi durante il follow-up[146,153]. Infine, in un ampio studio prospettico osservazionale, la sola assenza di CAC si è dimostrata in grado di identificare i pazienti a basso rischio che non necessitavano di ulteriori test con una maggiore accuratezza rispetto ai modelli predittivi clinici di base[154]. La combinazione del CACS con il modello RF-CL [CACS + RF-CL (probabilità clinica aggiustata per lo score del calcio coronarico – CACS-CL)] si è dimostrata in assoluto più efficace nel determinare il differimento dei test cardiaci rispetto ad altri modelli predittivi clinici o al solo CACS (aggiustamento della stima della probabilità clinica di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

CAD ostruttiva)[139,154]. Nelle coorti di validazione esterna il modello CACS-CL ha consentito in sostanza di riclassificare un maggior numero di soggetti (54%) rispetto al modello RF-CL (38%) nella categoria di probabilità clinica di CAD ostruttiva molto bassa[139]. Infine, il modello CACS-CL è risultato superiore ad altri modelli predittivi clinici nel predire l'occorrenza di IM e la mortalità durante il follow-up[143].

L'identificazione di malattia aterosclerotica nelle arterie non coronariche mediante ecografia o TC, ad esempio nell'aorta e nelle arterie carotidi o femorali, potrebbe verosimilmente aumentare la probabilità clinica di CAD ostruttiva[155-158] e il rischio di successivi eventi cardiovascolari[159,160], ma sono necessari ulteriori studi per stabilire con quale accuratezza ciò possa influire sulla stima della probabilità di CAD ostruttiva.

In linea generale, i soggetti con una probabilità di CAD ostruttiva molto bassa (≤5%) non necessitano di ulteriori test diagnostici, se non in caso di sintomi persistenti e quando siano state escluse cause non cardiache. Nei pazienti con una probabilità di CAD ostruttiva bassa (>5%-15%) resta da definire chiaramente il beneficio dei test diagnostici, che possono comunque essere eseguiti in caso di sintomi limitanti che richiedono ulteriori indagini. Nei pazienti con probabilità di CAD ostruttiva moderata (>15-50%), alta (>50-85%) e molto alta (>85%) è opportuno eseguire ulteriori test diagnostici.

Utilizzando le stime di probabilità pre-test e il rapporto fra la probabilità positiva e negativa ai test diagnostici di imaging è possibile calcolare la probabilità post-test di CAD ostruttiva; quindi la stima della probabilità pre-test è utile per orientare le strategie di test diagnostici non invasivi mirate ad identificare la presenza di CAD ostruttiva (Sezione 3.3.4).

Tabella 3 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per stimare, aggiustare e riclassificare la probabilità di malattia coronarica ostruttiva durante la valutazione diagnostica iniziale dei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica (Tabella 3 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Si raccomanda di stimare la probabilità pre-test di CAD ostruttiva dei vasi epicardici utilizzando il modello di probabilità clinica aggiustata per i fattori di rischio[139,140,142,143,161,162].	I	B
Per perfezionare la stima ottenuta con il modello di probabilità clinica aggiustata per i fattori di rischio si raccomanda di utilizzare dati clinici aggiuntivi (es. esame delle arterie periferiche, ECG a riposo, ecocardiografia a riposo, presenza di calcificazioni vascolari ai precedenti test di imaging)[163].	I	C
Nei soggetti con una probabilità pre-test di CAD ostruttiva molto bassa (≤5%) dovrebbe essere preso in considerazione di differire l'esecuzione di ulteriori test diagnostici[139,164].	IIa	B
Nei soggetti con una probabilità pre-test di CAD ostruttiva bassa (>5-15%) dovrebbe essere preso in considerazione il calcolo del CACS per riclassificare i soggetti e identificare più individui con una probabilità clinica aggiustata per il CACS molto bassa (≤5%)[139,143,165].	IIa	B
Nei soggetti con una probabilità di CAD ostruttiva inizialmente bassa (>5-15%) può essere preso in considerazione l'ECG da sforzo e l'identificazione di malattia aterosclerotica nelle arterie non coronariche per aggiustare la stima della probabilità pre-test[144,166].	IIb	C

(continua)

CACS, score del calcio coronarico; CAD, malattia coronarica; ECG, elettrocardiogramma.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

3.2.2. Ecocardiografia transtoracica e risonanza magnetica cardiaca a riposo

L'esame ecocardiografico fornisce importanti informazioni sull'anatomia e sulla funzione cardiaca. I pazienti con SCC presentano spesso una frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) preservata[167]. Il riscontro di disfunzione VS e/o di anomalie della cinetica parietale regionale (RW) può essere fortemente suggestivo di danno miocardico ischemico[167] e un pattern di disfunzione VS in corrispondenza del territorio di perfusione delle arterie coronarie è tipico dei pazienti con pregresso IM[168,169]. Alla valutazione visiva può essere problematico riuscire ad identificare la presenza di anomalie della cinetica parietale regionale e nei pazienti con funzione VS apparentemente normale ma con sospetto clinico di SCC possono rivelarsi utili sia le tecniche di strain imaging per rilevare un allungamento sistolico precoce, un ridotto accorciamento sistolico o un accorciamento post-sistolico[170-172], sia l'uso di nuovi parametri come il "global myocardial work"[173]. È stato riportato che la disfunzione VS diastolica costituisce un segno precoce di disfunzione miocardica ischemica e può anche essere indicativa di disfunzione microvascolare[174,175].

Tabella 4 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'ecocardiografia transtoracica a riposo e la risonanza magnetica cardiaca nella valutazione diagnostica iniziale dei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica (Tabella 4 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Nell'ottica di perfezionare la stratificazione del rischio e orientare il trattamento[167,183,184], l'ecocardiografia transtoracica a riposo è raccomandata per: Valutare FEVS, volumi e funzione diastolica: • identificare anomalie della cinetica parietale regionale; • identificare la presenza di patologie cardiache non coronariche (es. ipertrofia, cardiomiopatie, valvulopatie, versamento pericardico); • valutare la funzione ventricolare destra e stimare la pressione arteriosa sistolica polmonare.	I	B
La RMC, se disponibile, può essere presa in considerazione quale test di imaging alternativo nei soggetti con esame ecocardiografico non dirimente[185,186].	IIb	C

FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; RMC, risonanza magnetica cardiaca.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

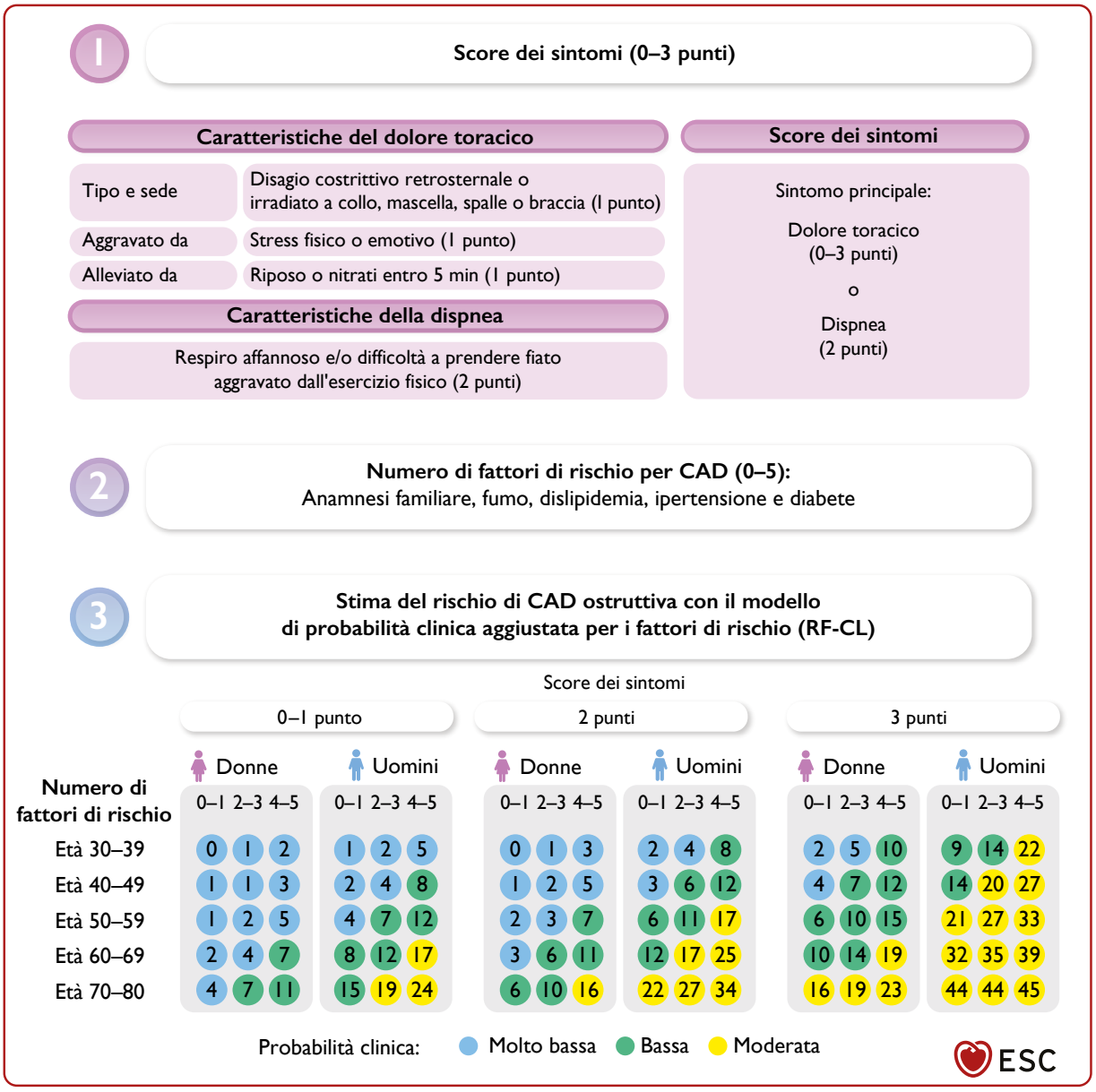

Figura 4. Stima della probabilità clinica di malattia coronarica ostruttiva.
CAD, malattia coronarica; RF-CL, probabilità clinica aggiustata per i fattori di rischio.
Dati derivati da Winther et al.[139]. Lo score dei sintomi sostituisce la precedente terminologia potenzialmente fuorviante che classificava la presenza di tre caratteristiche di dolore toracico come angina "tipica" (qui =3 punti), di due su tre caratteristiche come angina "atipica" (qui =2 punti) e di una o nessuna caratteristica come sintomi "non cardiaci/non anginosi" (qui =0-1 punto). Per anamnesi familiare di CAD si intende uno o più parenti di primo grado con segni precoci di CAD (<55 anni negli uomini e <65 anni nelle donne) congiuntamente ai seguenti fattori di rischio al momento della diagnosi: fumo (fumatore attivo o ex-fumatore), dislipidemia, ipertensione e diabete. I valori nel pannello inferiore rappresentano le stime di probabilità clinica espresse in percentuale.

L'ecocardiografia può contribuire ad indentificare cause alternative di dolore toracico (es. pericardite) e a diagnosticare valvulopatie, SC ad eziologia ischemica e la maggior parte delle cardiomiopatie[176], anche se tali patologie possono coesistere con CAD ostruttiva. Nei pazienti con inadeguata finestra acustica è utile l'impiego di un mezzo di contrasto ecocardiografico[177].

Nei pazienti con sospetta CAD nei quali l'ecocardiografia (con mezzo di contrasto) non sia dirimente, in alternativa può esse eseguita la risonanza magnetica cardiaca (RMC)[178] che consente di valutare la funzione regionale e globale[179] e mediante lo studio del "late gadolinium enhancement" (LGE) può evidenziare un pattern tipico di miocardio cicatriziale nei pazienti con pregresso IM[180]. Inoltre, la RMC fornisce informazioni sull'ischemia miocardica mediante la valutazione sotto stress dei difetti di perfusione[181].

La funzione sistolica VS rappresenta il più forte predittore di sopravvivenza a lungo termine; pertanto, in tutti i soggetti

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

sintomatici con sospetta SCC si rivela utile la stratificazione del rischio basata sulla valutazione della funzione sistolica VS. La mortalità aumenta con il ridursi della FEVS[182]. La gestione dei pazienti con sintomi di angina o di SC che presentano una FEVS ridotta (≤40%) o lievemente ridotta (41-49) è descritta nella Sezione 4.

3.2.3. Elettrocardiogramma da sforzo

L'ECG da sforzo è un esame a basso costo, privo di radiazioni ionizzanti e ampiamente accessibile e come tale rappresenta un test diagnostico alternativo a seconda delle risorse locali e delle caratteristiche individuali.

Il classico ECG da sforzo, con esercizio graduale fino alla comparsa di affaticamento, slatentizzando il dolore o il discomfort toracico, alterazioni ECG ischemiche significative, aritmie, ipertensione non controllata, cali pressori o dopo aver raggiunto l'85% della frequenza cardiaca massima teorica, ha rappresentato il fondamento delle tecniche diagnostiche utilizzate in cardiologia clinica per valutare i soggetti con sospetta SCC. L'ECG da sforzo ha una resa diagnostica inferiore nell'identificare la presenza di CAD ostruttiva rispetto ai test di imaging funzionale attuali e alla CCTA[148], che dovrebbero quindi essere da preferire come prima scelta in caso di sospetta SCC. Alcuni trial clinici hanno confermato che una strategia basata sull'imaging anatomico[34,146,187,188] o funzionale[189] facilita la diagnosi, consente di definire terapie e interventi preventivi mirati e riduce verosimilmente il rischio di IM rispetto all'approccio standard basato sull'ECG da sforzo. Inoltre, in due studi randomizzati, i pazienti randomizzati a CCTA come indagine indice per dolore toracico stabile hanno sviluppato meno frequentemente disturbi anginosi durante il follow-up rispetto a quelli randomizzati ad ECG da sforzo[145,146].

Lo studio SCOT-HEART (Scottish Computed Tomography of the Heart) ha evidenziato i benefici dell'uso della CCTA come test di prima scelta nel contesto delle SCC, ma ad un'analisi post-hoc le alterazioni all'ECG da sforzo si sono confermate un indicatore specifico di CAD ostruttiva e sono risultate associate alla necessità di rivascolarizzazione coronarica e al rischio di IM[188]. L'ECG da sforzo con risultati chiaramente alterati si è dimostrato il fattore predittivo più forte di questi outcome; tuttavia, in un'ampia percentuale di soggetti sottoposti ad ECG da sforzo, specie quelli con risultati normali o incerti, una quota significativa di CAD ostruttiva e non ostruttiva rimaneva non identificata, potendo invece essere rilevata all'imaging con CCTA[188]. Nello studio WOMEN (What is the Optimal Method for Ischemia Evaluation of Women), che ha arruolato donne sintomatiche a basso rischio, l'ECG da sforzo si è dimostrato altrettanto efficace rispetto alla scintigrafia perfusionale da sforzo, con un'analoga incidenza a 2 anni di eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE), costituiti da morte per CAD od ospedalizzazione per SCA o SC, determinando contemporaneamente una significativa riduzione dei costi[190]. I soggetti in grado di svolgere l'esercizio ad un'intensità >10 equivalenti metabolici con ECG da sforzo negativo e classificati nella categoria a basso rischio secondo il Duke Treadmill score hanno una buona prognosi con una necessità limitata di approfondimenti diagnostici e di intervento di rivascolarizzazione[166,191]. Nei pazienti che mostrano ischemia marcata ad un basso carico di lavoro e che rientrano nella categoria ad alto rischio secondo il Duke Treadmill score può essere utile eseguire ulteriori test di imaging anatomico o funzionale. Nelle regioni con accesso limitato all'imaging funzionale o alla CCTA, o nei soggetti con una bassa probabilità pre-test di CAD ostruttiva (>5-15%)[144], l'ECG da sforzo è comunque utile per la stratificazione del rischio e la prognosi[144]. In particolare, nei soggetti con una probabilità di CAD ostruttiva bassa (>5-15%), un ECG da sforzo negativo può aiutare a riclassificare i pazienti nella categoria di probabilità molto bassa (<5%), in cui può essere differita l'esecuzione di ulteriori test[144].

L'ECG da sforzo non ha alcun valore diagnostico nei pazienti con alterazioni ECG a riposo che non consentono di valutare le variazioni del tratto ST durante l'esercizio (ad es. BBS, ritmo da pacemaker, sindrome di Wolff-Parkinson-White, sottoslivellamento del tratto ST ≥0.1 mV o trattamento con digitale). Nei pazienti con CAD nota, l'ECG da sforzo può essere preso in considerazione in pazienti selezionati ad integrazione dell'esame clinico per valutare i sintomi, le alterazioni del tratto ST, la tolleranza all'esercizio, le aritmie, la risposta pressoria e il rischio di eventi.

In sintesi, l'ECG da sforzo, avendo una bassa sensibilità (58%) e specificità (62%), ha una scarsa resa diagnostica nell'identificare la presenza di CAD ostruttiva[148] e dovrebbe essere eseguito prevalentemente ai fini della stratificazione del rischio.

Tabella 5 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'ECG da sforzo nella valutazione diagnostica iniziale dei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica (Tabella 5 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
L'ECG da sforzo è raccomandato in pazienti selezionati[c] per valutare la tolleranza all'esercizio, i sintomi, le aritmie, la risposta pressoria e il rischio di eventi.	I	C
L'ECG da sforzo può essere preso in considerazione quale test alternativo per confermare o escludere la diagnosi di CAD ostruttiva quando non siano disponibili i test di imaging non invasivi[148,166,188,190,191].	IIb	B
L'ECG da sforzo può essere preso in considerazione per perfezionare la stratificazione del rischio e il trattamento[188].	IIb	B
L'ECG da sforzo può essere preso in considerazione nei soggetti con una probabilità pre-test di CAD ostruttiva bassa (>5-15%) per identificare quei pazienti nei quali può essere differita l'esecuzione di ulteriori test[144].	IIb	C
L'ECG da sforzo a scopo diagnostico non è raccomandato nei pazienti con sottoslivellamento del tratto ST ≥0.1 mV all'ECG a riposo, blocco di branca sinistra o in trattamento con digitale.	III	C
L'ECG da sforzo non è raccomandato per escludere la presenza di CAD nei soggetti con una probabilità pre-test di CAD ostruttiva bassa o moderata (>5-50%) quando siano disponibili la CCTA o test di imaging funzionale[148].	III	C

CAD, malattia coronarica; CCTA, angio-tomografia computerizzata coronarica; ECG, elettrocardiogramma.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.
[c]Quando si ritiene che le informazioni possano influire sulla strategia diagnostico-terapeutica.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

3.2.4. Radiografia del torace

La radiografia del torace viene generalmente eseguita per valutare i soggetti con dolore toracico, ma nel contesto delle SCC non fornisce alcuna informazione specifica in termini diagnostici e di stratificazione del rischio. Può rivelarsi utile nella valutazione dei pazienti con sospetto SC, nonché per la diagnosi di condizioni polmonari spesso coesistenti nei pazienti affetti da CAD o per escludere altre potenziali cause di dolore toracico.

3.2.5. Monitoraggio elettrocardiografico ambulatoriale

Il monitoraggio ECG ambulatoriale può rivelarsi utile nella valutazione dei pazienti con dolore toracico associato a palpitazioni, nonché nel rilevare la presenza di ischemia miocardica silente così come in caso di sospetta VSA[192-194].

Tabella 6 delle raccomandazioni – Raccomandazione per la radiografia del torace nella valutazione diagnostica iniziale dei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica (Tabella 6 delle evidenze)

Raccomandazione	Classe[a]	Livello[b]
La radiografia del torace dovrebbe essere presa in considerazione nei soggetti con: • segni e sintomi suggestivi di scompenso cardiaco; • sospetta patologia polmonare acuta; • sospetta causa di dolore toracico di origine aortica, non coronarica o di altro tipo.	IIa	C

[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

Tabella 7 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il monitoraggio ECG ambulatoriale nella valutazione diagnostica iniziale dei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica (Tabella 7 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Il monitoraggio ECG ambulatoriale è raccomandato nei soggetti con dolore toracico e sospetta aritmia.	I	C
Il monitoraggio ECG ambulatoriale dovrebbe essere preso in considerazione nei soggetti con sospetta angina vasospastica[192-194].	IIa	B

ECG, elettrocardiogramma.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

3.3. STEP 3: Conferma della diagnosi

3.3.1. Imaging anatomico: angio-tomografia computerizzata coronarica

La CCTA con somministrazione endovenosa (e.v.) di mezzo di contrasto consente una visualizzazione diretta del lume e della parete delle coronarie, dimostrandosi un test non invasivo pratico e dalla comprovata performance diagnostica nell'identificare la presenza di stenosi coronarica ostruttiva rispetto all'ICA[32,148].

Per stenosi coronarica ostruttiva si intende solitamente una riduzione soglia del 50% o 70% del diametro vasale alla valutazione visiva. È ormai accertato che non tutte le stenosi anatomiche al di sopra di tali valori, in particolare quelle di grado intermedio (50-69%), sono emodinamicamente o funzionalmente significative[195] o causano ischemia miocardica[196]. A seconda del contesto clinico, a completamento dei dati funzionali acquisiti ai test di imaging non invasivo o all'angiografia invasiva con determinazione della riserva frazionale di flusso (FFR) (vedi Sezione 3.3.3.2) può essere indicato eseguire anche la CCTA quando sia opportuno chiarire meglio le conseguenze emodinamiche della stenosi ai fini delle opzioni di trattamento.

In passato, alcuni studi (pubblicati durante o prima del 2016) hanno riportato tassi più elevati di ICA in "downstream" nei pazienti sottoposti a CCTA rispetto a quelli sottoposti ad imaging funzionale[197], che tuttavia non sono stati osservati negli studi più recenti (pubblicati dopo il 2016). Inoltre, il maggiore utilizzo "downstream" di procedure invasive è risultato correlato alla mancata aderenza alle raccomandazioni delle linee guida, riscontrandosi un uso significativamente inferiore quando queste ultime venivano adottate[198].

La FFR derivata dalla CCTA (FFR-CT) può integrare la CCTA fornendo i valori di FFR sulla base di un modello computazionale dell'albero coronarico. La FFR-CT è dotata di una buona performance diagnostica se confrontata con la FFR invasiva[199] ed è clinicamente utile in quanto consente di ridurre il numero di esami coronarografici non necessari[200]. Tuttavia, nei pazienti con malattia severa documentata alla CCTA, la FFR-CT ha un minore impatto ai fini gestionali[201]. La determinazione della FFR-CT non comporta l'uso di uno stress farmacologico, né la somministrazione aggiuntiva di mezzo di contrasto o l'esposizione alle radiazioni, ma di contro non è ancora disponibile ovunque ed è subordinata alla qualità delle immagini, anche se con gli scanner di ultima generazione i dati di mondo reale mostrano tassi di insuccesso tecnico piuttosto bassi[202-204].

3.3.1.1. Imaging di perfusione con tomografia computerizzata

L'imaging di perfusione con TC, eseguito con stress farmacologico, è stato validato in confronto a diversi standard di riferimento, tra cui la TC ad emissione di fotone singolo (SPECT) e la FFR invasiva, dimostrando un'adeguata performance diagnostica in coorti selezionate[205,206] e una potenziale utilità nel ridurre il numero di esami coronarografici in "downstream" non necessari rispetto ai test funzionali (soprattutto l'ECG da sforzo limitato dai sintomi)[153]. L'imaging di perfusione con TC può essere integrato alla CCTA durante la stessa visita, ma richiede la somministrazione di uno stress farmacologico, l'uso del mezzo di contrasto e un'ulteriore esposizione del paziente alle radiazioni. Le tecniche di imaging ed i metodi di analisi non sono ancora ampiamente standardizzati (es. tecniche di imaging statiche e dinamiche, valutazione visiva e quantitativa)[207-209].

3.3.1.2. Prognosi, caratteristiche della placca e opportunità per migliorare l'outcome

Nei pazienti sottoposti a CCTA ad integrazione dei test di routine (ECG da sforzo), lo studio SCOT-HEART ha dimostrato una lieve ma significativa riduzione dell'endpoint combinato di morte cardiovascolare o IM non fatale (dal 3.9% al 2.3% al follow-up di 5 anni)[34]. In un'analisi post-hoc dello studio, alcune caratteristiche della CCTA (placca a bassa attenuazione, rimodellamento positivo, calcificazioni "spotty" e "napkin-ring sign") sono risultate associate ad un aumentato rischio di morte o IM non fatale, anche se in maniera non indipendente

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

dal CACS[210]. La valutazione sistematica delle caratteristiche avverse della placca mediante CCTA può essere problematica per via delle limitazioni tecniche (risoluzione spaziale) e delle caratteristiche del paziente (calcificazioni).

In una network metanalisi di studi randomizzati, nei pazienti con sospetta CAD stabile l'esecuzione della CCTA è risultata associata ad outcome clinici simili a quelli osservati con l'imaging funzionale[197]. In un'altra metanalisi di dati appaiati, la CCTA ha comportato una minore incidenza di IM rispetto ai test funzionali, anche se la differenza percentuale del rischio assoluto è risultata modesta (0.4%)[211].

Sulla base degli studi randomizzati di confronto tra CCTA vs test funzionali (tutti condotti per valutare una strategia diagnostica)[33,210,212], è probabile che la modalità di refertazione e la variabilità nella gestione dei pazienti possano in parte rendere ragione del miglior outcome osservato nel braccio CCTA dello studio SCOT-HEART, in considerazione del fatto che i risultati della CCTA, inclusa l'aterosclerosi non ostruttiva, hanno accentuato la necessità di avviare o intensificare la terapia medica. Sarà necessaria una maggiore standardizzazione della refertazione della CCTA in maniera che vengano riportate le caratteristiche fondamentali della placca (pur con le limitazioni intrinseche) allo scopo di raccogliere sistematicamente le informazioni prognostiche e di affinare così le strategie di gestione del rischio[213].

3.3.1.3. Prerequisiti necessari per l'angio-tomografia computerizzata coronarica

In linea generale, per acquisire delle immagini di buona qualità è necessario che la frequenza cardiaca sia bassa e regolare e che il paziente sia in grado di trattenere il respiro quando richiesto. Ciò presuppone l'idoneità del paziente a ricevere, se opportuno, un pre-trattamento (solitamente beta-bloccanti per via orale o e.v.). Prima di porre l'indicazione all'esame occorre valutare la funzionalità renale e se sussista un'allergia agli agenti di contrasto. Le risoluzioni temporali e spaziali rappresentano delle limitazioni tecniche e possono impedire di determinare accuratamente il grado di severità della stenosi coronarica. Ciò è particolarmente problematico nei pazienti di età avanzata che presentano arterie coronarie estremamente calcifiche, nei quali i test funzionali possono essere maggiormente appropriati rispetto alla CCTA. La tecnologia di TC contemporanea (ad almeno 64 strati) e un team di imaging adeguatamente addestrato possono contribuire a mitigare tali limitazioni e devono essere ritenuti dei prerequisiti per la CCTA.

Tabella 8 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i test di imaging anatomico non invasivi nella valutazione diagnostica iniziale dei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica – angio-tomografia computerizzata coronarica se disponibile ed eseguibile da operatori esperti (Tabella 8 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
La CCTA è raccomandata nei soggetti con sospetta SCC e una probabilità pre-test di CAD ostruttiva bassa o moderata (>5-50%) per confermare la diagnosi di CAD ostruttiva e stimare il rischio di MACE[33,34,145,212,214-221].	I	A
La CCTA è raccomandata nei soggetti con una probabilità pre-test di CAD ostruttiva bassa o moderata (>5-50%) per perfezionare la diagnosi qualora un altro test non invasivo sia risultato non dirimente[222].	I	B
La CCTA non è raccomandata nei pazienti con insufficienza renale severa (eGFR <30 ml/min/1.73 m^2), scompenso cardiaco riacutizzato, estese calcificazioni coronariche, frequenza cardiaca accelerata e irregolare, obesità severa, incapacità a trattenere il respiro quando richiesto, o affetti da qualsiasi altra condizione che possa verosimilmente impedire l'acquisizione di immagini di buona qualità.	III	C

CAD, malattia coronarica; CCTA, angio-tomografia computerizzata coronarica; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; MACE, eventi cardiovascolari avversi maggiori; SCC, sindrome coronarica cronica.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

3.3.2. Imaging funzionale

3.3.2.1. Ecocardiografia da stress

L'ecocardiografia da stress, utilizzata per identificare la presenza di ischemia miocardica valutando le anomalie dell'ispessimento sistolico regionale (RWTA) sotto stress, si basa sull'induzione di ischemia mediante un aumento del consumo miocardico di ossigeno a cui corrisponde un apporto ematico inadeguato. Dato che gli strati subendocardici sono i più esposti all'ischemia, contribuendo ad oltre il 50% dell'ispessimento sistolico del miocardio, lo stress test eliciterà le anomalie di ispessimento parietale nel territorio di perfusione delle arterie coronarie stenotiche. Le modalità di stress utilizzate per aumentare la domanda di ossigeno del miocardio sono l'esercizio fisico (treadmill o bicicletta) e la somministrazione e.v. di dobutamina o di vasodilatatori (adenosina, dipiridamolo, regadenoson) combinati con atropina (per aumentare la frequenza cardiaca in maniera adeguata – uno dei principali determinanti della domanda di ossigeno). L'ecocardiografia da stress ha dimostrato un'accuratezza diagnostica e una capacità di stratificazione del rischio analoghe a quelle di altre modalità contemporanee di imaging funzionale[148,223]. Inoltre, ha il vantaggio di essere ampiamente disponibile e a basso costo, può essere eseguita e interpretata a letto del paziente, è rapida, non richiede l'uso di radiazioni ionizzanti e può essere ripetuta in sicurezza[224-227]. Anche se l'esame è operatore-dipendente e questo potrebbe influire sulla riproducibilità, tale tecnica è disponibile in ogni dipartimento o ambulatorio di cardiologia. Una limitazione significativa è rappresentata dalla qualità subottimale delle immagini, soprattutto nei soggetti obesi o affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva. Le RWTA possono essere assenti in caso di un incremento inadeguato della richiesta di ossigeno del miocardio o quando i difetti di perfusione indotti dallo stress non sono sufficientemente estesi (<10% del miocardio), come nella CAD aterosclerotica lieve o nella CAD ostruttiva monovasale[228]. Dato che l'ecocardiografia da stress si basa sulle RWTA come marcatore di ischemia, può sottostimare l'ischemia nei pazienti con ma-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

lattia microvascolare senza interessamento del subendocardio come nell'ANOCA/INOCA[36].

Gli agenti di contrasto ecografici migliorano notevolmente la qualità delle immagini diagnostiche acquisite durante l'esecuzione dell'eco-stress. Sono costituiti da microbolle di gas inerte incapsulate in un guscio delle stesse dimensioni e reologia dei globuli rossi, che possono attraversare il microcircolo polmonare e indurre una densa opacizzazione delle camere cardiache sinistre. I mezzi di contrasto ecografici consentono di incrementare la qualità delle immagini e di delineare il bordo endocardico, migliorando notevolmente l'accuratezza dell'ecocardiografia da stress[229,230]. Il loro utilizzo può rendersi necessario nei soggetti obesi o con broncopneumopatia cronica ostruttiva e devono essere somministrati ogniqualvolta sia evidente al basale che tutti i segmenti potrebbero non essere visualizzabili sotto stress. Il passaggio del mezzo di contrasto ecografico attraverso il miocardio consente di valutare contemporaneamente la perfusione miocardica e la cinetica regionale, migliorando la sensibilità dell'eco-stress (con una maggiore identificazione delle malattie monovasali e microvascolari) e la stratificazione del rischio basata sulle RWTA[231-235]. L'esecuzione dell'ecocardiografia da stress con mezzo di contrasto per la valutazione della funzione regionale e globale del ventricolo sinistro è fortemente raccomandata sia dalla European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) sia dall'American Society of Echocardiography (ASE), con un'indicazione di Classe I in entrambi i casi. Analogamente, la valutazione della perfusione miocardica è indicata con una raccomandazione di Classe I dall'EACVI e una raccomandazione di Classe IIa dall'ASE[177,236]. Gli agenti di contrasto ecografici sono generalmente sicuri, con soli rari casi di reazioni anafilattiche[237].

Tabella 9 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i test non invasivi nella valutazione diagnostica iniziale dei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica – ecocardiografia da stress, se disponibile ed eseguibile da operatori esperti (Tabella 9 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
L'ecocardiografia da stress è raccomandata nei soggetti con sospetta SCC e una probabilità pre-test di CAD ostruttiva moderata o alta (>15-85%) per confermare la diagnosi di ischemia miocardica e stimare il rischio di MACE[33,241-246].	I	B
Quando all'ecocardiografia da stress non sia possibile visualizzare due o più segmenti miocardici contigui, si raccomanda la somministrazione endovenosa di mezzi di contrasto ecografici (microbolle) disponibili in commercio per migliorare l'accuratezza diagnostica[177,229,236,247,248].	I	B
All'ecocardiografia da stress si raccomanda di valutare la perfusione miocardica mediante somministrazione endovenosa di mezzi di contrasto ecografici (microbolle) disponibili in commercio per migliorare l'accuratezza diagnostica e perfezionare la stratificazione del rischio basata sull'analisi della cinetica parietale[177,230,232,236,249-254].	I	B
All'ecocardiografia da stress può essere presa in considerazione la misurazione Doppler della riserva di flusso dell'arteria discendente anteriore sinistra per perfezionare la stratificazione del rischio basata sull'analisi della cinetica parietale e per valutare la funzione microvascolare[177,238,255].	IIb	B

CAD, malattia coronarica; MACE, eventi cardiovascolari avversi maggiori; SCC, sindrome coronarica cronica.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

Congiuntamente alle procedure di eco-stress di routine può essere facilmente eseguita la misurazione della riserva di flusso coronarico (CFR) basata sulla registrazione della velocità di flusso in arteria discendente anteriore sinistra (LAD) mediante eco-Doppler a riposo ed eco-stress, nonché la valutazione della congestione polmonare mediante la visualizzazione delle linee B all'ecografia polmonare. In uno studio prospettico osservazionale multicentrico, una riduzione della velocità di flusso coronarico è stata spesso accompagnata da RWTA, compromissione della riserva contrattile del ventricolo sinistro e congestione polmonare durante stress e si è dimostrata un fattore predittivo di outcome avverso indipendentemente dalla presenza di RWTA[238]. L'aggiunta di questi parametri nelle procedure di eco-stress di routine fornisce ulteriori informazioni sulla disfunzione del microcircolo coronarico.

Infine, contestualmente all'eco-stress, nella stessa seduta può essere eseguita anche l'ecografia carotidea per la valutazione dell'aterosclerosi extra-coronarica, anche se non ha un valore additivo nel confermare la diagnosi di SCC ma fornisce un valore prognostico incrementale in aggiunta all'ischemia miocardica[239,240].

3.3.2.2. Scintigrafia miocardica di perfusione – tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo

L'imaging di perfusione miocardica con SPECT si basa sulla captazione e ritenzione miocardica di un radiofarmaco. I radiofarmaci marcati con tecnezio-99m (^{99m}Tc) sono i traccianti più comunemente impiegati, mentre il tallio-201 (^{201}Tl) dovrebbe essere evitato in quanto comporta una maggiore esposizione alle radiazioni ionizzanti. La scintigrafia perfusionale con SPECT fornisce immagini della ritenzione regionale del tracciante miocardico, indicativo del flusso ematico miocardico (MBF) relativo regionale. L'ipoperfusione miocardica è caratterizzata da una relativa riduzione della captazione e ritenzione del tracciante durante vasodilatazione o stress rispetto alle condizioni di riposo. La necessità intrinseca di un territorio di riferimento miocardico normalmente perfuso per la visualizzazione del miocardio con ipoperfusione relativa costituisce il principale limite della SPECT (e della RMC da stress), in particolare nella CAD multivasale. Il calcolo del grado di CAC alla TC senza mezzo di contrasto ai fini della correzione dell'attenuazione, così come la dilatazione ischemica transitoria e una ridotta frazione di eiezione post-stress sono importanti indici di mancata perfusione e fattori predittivi di CAD ostruttiva severa.

La presenza di ischemia può essere documentata durante esercizio fisico o mediante la somministrazione di uno stress farmacologico (es. dobutamina) o di vasodilatatori (es. dipiri-

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

damolo, adenosina o regadenoson). Gli agenti farmacologici sono indicati nei pazienti che non sono in grado di svolgere l'esercizio in maniera adeguata oppure possono essere utilizzati in alternativa o in aggiunta allo stress da sforzo. La possibilità di utilizzare l'esercizio fisico e/o diversi stress farmacologici in combinazione con l'ampia disponibilità della tecnica e l'assenza di controindicazioni assolute contribuisce all'elevata versatilità e applicabilità della scintigrafia perfusionale con SPECT nella routine clinica.

L'imaging di perfusione miocardica con SPECT è dotato di una buona accuratezza nell'identificare le lesioni che determinano una riduzione del flusso coronarico[148,256-258] e in uno studio randomizzato controllato (RCT) si è dimostrata utile nel fornire informazioni prognostiche[223,259] e migliorare la gestione dei pazienti[178].

I sistemi SPECT di nuova generazione dotati della tecnologia con semiconduttori al tellurio di cadmio zincato (CZT) consentono una sostanziale riduzione dell'esposizione alle radiazioni e del tempo di acquisizione delle immagini, nonché una maggiore accuratezza diagnostica[260] e quantificazione assoluta dell'MBF, determinando un notevole miglioramento della performance diagnostica nella CAD multivasale[261]. Tuttavia, in linea generale i test di imaging funzionale non consentono di identificare l'aterosclerosi coronarica non ostruttiva non correlata all'ischemia.

Nei pazienti con sospetta SCC che presentano una probabilità pre-test di CAD ostruttiva moderata o alta (15-85%) o nei pazienti con SCC accertata si raccomanda di valutare la perfusione miocardica possibilmente mediante SPECT. Da sottolineare che, qualora venga eseguita la TC senza mezzo di contrasto per la correzione dell'attenuazione, l'esame può essere integrato con il calcolo del grado di CAC, che fornisce informazioni importanti ai fini della stratificazione del rischio anche in assenza di lesioni coronariche limitanti il flusso.

3.3.2.3. Tomografia ad emissione di positroni-tomografia computerizzata

Analogamente all'imaging di perfusione miocardica con SPECT, anche la PET si basa sull'impiego di radiofarmaci, ma al contrario della SPECT i radionuclidi comunemente utilizzati (^{13}N-ammoniaca, ^{15}O-acqua e ^{82}Rubidio) hanno una breve emivita, nell'ordine di minuti, e devono quindi essere prodotti ad hoc per ogni esame. In considerazione del fatto che è assolutamente necessaria la correzione dell'attenuazione, la PET viene eseguita di routine in combinazione con la TC senza mezzo di contrasto. Le scansioni vengono acquisite sia in condizioni di riposo che durante l'infusione dello stress farmacologico (es. dobutamina) o di vasodilatatori (es. dipiridamolo, adenosina o regadenoson).

Mentre la scintigrafia perfusionale con PET-CT fornisce immagini della captazione del tracciante indicative delle differenze relative nell'MBF regionale che sono simili a quelle ottenibili con la SPECT – anche se con una migliore qualità delle immagini e dosi di radiazioni molto più basse – il vero punto di forza dell'imaging con PET-CT risiede nella capacità di fornire solide misure quantitative assolute dell'MBF. La determinazione dell'MBF con la PET cardiaca non comporta un aumento dell'esposizione alle radiazioni, né del tempo di imaging, ed alcune misure dell'MBF che possono essere ottenute di routine, come l'MBF durante iperemia o a riposo, la riserva di MBF e la riserva relativa di MBF, conferiscono un valore diagnostico e prognostico aggiuntivo rispetto alla sola valutazione della perfusione relativa[262,263].

Le misure quantitative dell'MBF consentono di valutare i soggetti con MBF diffusamente alterato noto o sospetto, come quelli affetti da CAD multivasale o disfunzione microvascolare[45,264]. In linea generale, l'imaging di perfusione miocardica con PET-CT si associa ad un'elevata accuratezza nell'identificare le lesioni che determinano una riduzione del flusso coronarico[148,258,265], oltre a fornire informazioni prognostiche[223,262,263]. In alcuni studi di confronto diretto, l'imaging di perfusione miocardica con PET-CT si è dimostrato superiore ad altre modalità di imaging funzionale[257,266-269], anche se resta da chiarire se la maggiore accuratezza diagnostica si traduca in un miglioramento dell'efficacia clinica e della gestione post-test[270]. In un ampio studio retrospettivo, una ridotta riserva di MBF misurata alla PET è risultata fattore predittivo di mortalità indipendentemente dall'estensione dell'ischemia miocardica, contribuendo ad identificare i pazienti nei quali la rivascolarizzazione precoce con PCI o bypass aortocoronarico (BPAC) avrebbe conferito un beneficio in termini di sopravvivenza[271].

La PET-CT ha una limitata disponibilità rispetto ad altre modalità di imaging; inoltre, la metodologia è eterogenea, specialmente per quanto riguarda le soglie per le misurazioni quantitative ritenute anormali, e, in ultimo, è problematico eseguire l'esercizio fisico.

La valutazione della perfusione miocardica mediante PET-CT, quando fattibile, è particolarmente raccomandata nei pazienti obesi (per l'elevata energia fotonica), nei giovani pazienti (per la bassa esposizione alle radiazioni) e in quelli con MBF diffusamente alterato noto o sospetto, ad esempio nei pazienti con CAD multivasale o disfunzione microvascolare[264]. In particolare, la necessità della TC senza mezzo di contrasto per correzione dell'attenuazione consente anche di calcolare il grado di CAC, fornendo informazioni essenziali ai fini della stratificazione del rischio anche in assenza di lesioni coronariche limitanti il flusso.

3.3.2.4. Risonanza magnetica cardiaca

Oltre a fornire una valutazione estremamente precisa e riproducibile dell'intera anatomia cardiaca, dei volumi ventricolari, della funzione cardiaca e della caratterizzazione tissutale, la RMC offre anche la possibilità di valutare la perfusione miocardica analizzando la distribuzione del bolo di mezzo di contrasto a base di gadolinio durante il primo passaggio a livello del microcircolo miocardico.

Recentemente, sono stati introdotti dei metodi di RMC che utilizzano diversi parametri per la valutazione quantitativa dell'MBF. Tuttavia, la performance diagnostica di tali parametri è estremamente variabile nei diversi studi e mancano protocolli e software standardizzati[272]. Pertanto, nella pratica clinica viene attualmente adottata la valutazione visiva dei difetti di perfusione. L'imaging di perfusione miocardica con RMC da stress combina un'elevata risoluzione spaziale con l'assenza di radiazioni ionizzanti, dimostrando un'elevata accuratezza diagnostica nel rilevare le lesioni coronariche limitanti il flusso[148,257,258], rivelandosi dotata di valore prognostico[223,273-275] e migliorando la gestione dei pazienti[178,276]. Dato che è difficile eseguire l'esercizio fisico, vengono comunemente utilizzati i vasodilatatori farmacologici (es. adenosina o regadenoson) o gli stress farmacologici (es. dobutamina). In combinazione con l'infusione di dobutamina possono essere identificate anche alterazioni della

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

cinetica parietale indotte dall'ischemia[277]. Tuttavia, come per tutte le modalità di imaging non invasive utilizzate per valutare la perfusione miocardica, come parte di un approccio integrato è assolutamente necessario incorporare tutte le informazioni ottenute dai test di imaging e non di imaging. Per la RMC, un protocollo multiparametrico, che comprenda la funzione VS e la valutazione dell'LGE insieme alla perfusione miocardica, aumenta la capacità di escludere o confermare la diagnosi di CAD ostruttiva in caso di sospetta SCC[278].

L'angio-RMC consente la visualizzazione non invasiva delle arterie coronarie[279], ma rimane prevalentemente uno strumento di ricerca a causa delle limitazioni derivanti dai lunghi tempi di imaging, dalla bassa risoluzione spaziale e dal fatto di essere operatore-dipendente. Le limitazioni generali della RMC per la valutazione della perfusione miocardica sono dovute alla limitata disponibilità, al problema della claustrofobia di cui soffrono alcuni pazienti, alla durata dell'acquisizione delle immagini[280], alle possibili controindicazioni [es. nei portatori di pacemaker non compatibili o di defibrillatori cardiaci impiantabili (ICD)] e all'uso di mezzo di contrasto a base di gadolinio (es. nei pazienti con insufficienza renale per il potenziale rischio di fibrosi sistemica nefrogenica). Infine, a differenza della SPECT/TC o della PET-CT, la RMC da stress non fornisce attualmente informazioni sulla presenza o meno di calcificazioni coronariche.

Quando disponibile e in assenza di controindicazioni, la RMC da stress è raccomandata come opzione nei pazienti con sospetta SCC che presentano una probabilità pre-test di CAD ostruttiva moderata o alta (>15-85%) o in quelli con SCC accertata, in particolare quando siano necessarie ulteriori informazioni sulla funzione cardiaca e sulla caratterizzazione tissutale.

Tabella 10 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i test di imaging funzionale non invasivi nella valutazione diagnostica iniziale dei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica – tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo/tomografia ad emissione di positroni-risonanza magnetica cardiaca – da stress e a riposo – se disponibili ed eseguibili da operatori esperti (Tabella 10 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Nei soggetti con sospetta SCC e una probabilità pre-test di CAD ostruttiva moderata o alta (>15-85%) si raccomanda di eseguire l'imaging di perfusione con SPECT o, preferibilmente, con PET per: • diagnosticare e quantificare l'ischemia miocardica e/o il tessuto miocardico cicatriziale; • stimare il rischio di MACE; • quantificare il flusso ematico miocardico (PET)[33,44,223,257,263,268,270,271,281-288].	I	B
In pazienti selezionati candidati ad imaging di perfusione con PET o SPECT si raccomanda la determinazione del CACS alla TC del torace senza mezzo di contrasto (utilizzata per la correzione dell'attenuazione) al fine di migliorare l'identificazione della CAD sia ostruttiva che non ostruttiva[289-293].	I	B
Nei soggetti con sospetta SCC con una probabilità pre-test di CAD ostruttiva moderata o alta (>15-85%) si raccomanda l'imaging di perfusione con RMC per diagnosticare e quantificare l'ischemia miocardica e/o il tessuto miocardico cicatriziale e stimare il rischio di MACE[148,273,276,278,294-297].	I	B

CACS, score del calcio coronarico; CAD, malattia coronarica; MACE, eventi cardiovascolari avversi maggiori; PET, tomografia ad emissione di positroni; RMC, risonanza magnetica cardiaca; SCC, sindrome coronarica cronica; SPECT, tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo; TC, tomografia computerizzata.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

3.3.2.5. Test non invasivi per la valutazione della disfunzione microvascolare

L'ANOCA/INOCA può essere dovuta ad uno squilibrio transitorio e/o prolungato tra domanda e offerta a livello miocardico. I disturbi funzionali che portano allo sviluppo di ANOCA/INOCA (es. MVA e VSA) si verificano più frequentemente nelle donne rispetto agli uomini[298,299]. In una recente metanalisi è stata riportata una prevalenza complessiva di MVA del 41% e di VSA del 40% in pazienti selezionati senza CAD ostruttiva[299], ma è tuttora da chiarire la reale prevalenza in popolazioni di pazienti non selezionate con sospetta SCC. I pazienti con ANOCA/INOCA mostrano una più elevata morbilità/mortalità[300,301], una scarsa qualità di vita (QoL) e incidono significativamente sull'utilizzo delle risorse sanitarie; pertanto, è importante una diagnosi precoce, accurata, preferibilmente mediante test non invasivi.

Nei soggetti con sintomi suggestivi di ischemia miocardica e normali arterie coronarie o con lesioni non ostruttive alla CCTA o all'ICA deve essere presa in considerazione la possibilità di angina dovuta a disfunzione del microcircolo coronarico. Alcune misurazioni basate sulla quantificazione del flusso ematico nella circolazione coronarica vengono utilizzate per valutare la funzione microvascolare e identificare i soggetti di MVA. Tra le varie modalità di imaging non invasivo, per la determinazione del flusso coronarico è stata utilizzata anche l'ecocardiografia Doppler transtoracica che, tuttavia, è circoscritta alla valutazione della LAD, è gravata da un'elevata variabilità inter- e intraosservatore[302,303] e non consente di differenziare la compromissione del flusso coronarico dovuta a CAD dei vasi epicardici da quella secondaria a disfunzione del microcircolo coronarico.

Una valutazione più diretta e accurata della funzione microvascolare si basa sulla misurazione dell'MBF, generalmente effettuata mediante imaging di perfusione miocardica con PET-CT[299]. La PET consente la quantificazione dell'MBF (espresso in millilitri al minuto per grammo di miocardio) e della riserva di flusso miocardico (MFR), dove quest'ultima riflette l'entità dell'aumento dell'MBF raggiunta con la massima vasodilatazione dopo la somministrazione di un vasodilatatore, come l'adenosina o il regadenoson. Poiché il microcircolo determina principalmente la resistenza vascolare, l'MFR misura la capacità del microcircolo di rispondere a uno stimolo e rappresenta quindi la funzione dei piccoli vasi coronarici. Il riscontro alla PET di una MFR <2.0 (2.5 in caso di CAD non ostruttiva) viene spesso considerato un reperto anorma-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

le[304]. Da sottolineare, tuttavia, che non sono disponibili valori di riferimento definitivi per le diverse modalità di imaging data la moderata correlazione tra le differenti stime dell'MBF[264].

Recentemente, la RMC quantitativa è stata proposta come tecnica emergente per la valutazione della disfunzione microvascolare con determinazione dell'MBF, ma attualmente viene eseguita solo presso centri esperti[275]. È possibile anche effettuare una stima quantitativa della perfusione miocardica mediante ecocontrastografia miocardica (MCE) con la tecnica di distruzione/riperfusione e l'analisi delle curve tempo-intensità di differenti aree del miocardio[231,233-235]. Da tenere presente che l'MCE valuta il flusso ematico dei capillari, che costituiscono il 90% del microcircolo coronarico. La determinazione dell'MBF a riposo e durante iperemia consente di calcolare la riserva di MBF, che si associa al grado di severità delle stenosi coronariche nei pazienti con angina stabile. In una metanalisi, la riserva di MBF ha dimostrato un'elevata accuratezza nel predire lo sviluppo di CAD limitante il flusso[231]. Tuttavia, in assenza di CAD ostruttiva, il riscontro alla MCE di una ridotta riserva di MBF è indicativo di alterazioni del microcircolo. L'eco-Doppler transtoracico della LAD viene utilizzato anche per valutare la CFR durante iperemia da stress e ha rilevanza prognostica[238,255,305,306].

Al contrario, la diagnosi di VSA si basa teoricamente sui risultati dei test provocativi eseguiti in laboratorio di emodinamica mediante l'infusione intracoronarica selettiva di acetilcolina (Ach) (vedi Sezione 5.2.5.2).

Da sottolineare che esiste solo una modesta correlazione tra i valori della riserva di MBF misurati con tecniche e modalità differenti[269,305,307].

3.3.3. Test invasivi

Sono stati compiuti notevoli progressi nell'ICA al punto che questa modalità di imaging non costituisce più solo una tecnica angiografica in grado di fornire informazioni di tipo *anatomico* sulla presenza di aterosclerosi coronarica e di ostruzioni luminali delle arterie coronarie epicardiche, ma consente anche di determinare le conseguenze *funzionali* di tali ostruzioni del flusso coronarico [FFR e "instantaneous wave-free ratio" (iFR)] mediante la misurazione diretta della pressione arteriosa (PA) coronarica[49,308-311] o la determinazione del calo di pressione coronarica attraverso una stenosi sulla base di due o più proiezioni angiografiche[312]. Inoltre, le nuove tecnologie consentono di misurare la CFR e le resistenze microvascolari e sono stati introdotti dei protocolli per testare la presenza di vasospasmo coronarico[36,39].

3.3.3.1. Angiografia coronarica invasiva

L'ICA con la disponibilità della valutazione della pressione coronarica[49,308-311,313] è indicata nei pazienti con una probabilità clinica di CAD ostruttiva molto alta (>85%)[1], in particolare in quelli con sintomatologia anginosa severa refrattaria alla terapia medica o con angina tipica o dispnea a bassi livelli di esercizio[1,47] o disfunzione VS suggestivi di CAD ostruttiva estesa[47,182,314,315].

L'ICA/la valutazione della pressione coronarica sono indicate anche quando la valutazione non invasiva è indicativa di un elevato rischio di eventi – es. evidenza alla CCTA di stenosi ≥50% del tronco comune o stenosi ≥70% della LAD prossimale associata a CAD mono- o bivasale o stenosi ≥70% prossimale associata a CAD trivasale[56,182,316,317] – o in caso di ischemia inducibile moderato-severa a qualsiasi test da sforzo[316] o in presenza di sintomatologia altamente suggestiva di CAD ostruttiva. In tutte queste situazioni, per perfezionare la stratificazione del rischio[318-320] e per definire un potenziale approccio di rivascolarizzazione viene eseguita l'ICA/la valutazione della pressione coronarica (vedi Sezione 4.4)[49,308,309,313].

L'ICA/la valutazione della pressione coronarica possono anche essere indicate per confermare o escludere la diagnosi di CAD ostruttiva nei pazienti con risultati incerti ai test non invasivi[316].

In considerazione del frequente mismatch tra la severità angiografica ed emodinamica delle stenosi coronariche, la valutazione della pressione coronarica dovrebbe essere eseguita rapidamente così da integrare i reperti dell'ICA per il processo decisionale clinico[321-326].

Nei pazienti con sospetta ANOCA/INOCA nei quali non si stata evidenziata la presenza di CAD epicardica significativa all'ICA/alla valutazione della pressione coronarica, come parte integrante di un "test di funzione coronarica invasivo" (ICFT) completo possono essere eseguite ulteriori indagini invasive con la determinazione dell'indice di resistenza microcircolatoria (IMR), della CFR e, se necessario, con test di vasoreattività con Ach (o ergonovina)[36].

L'esecuzione dell'ICA non è esente da potenziali complicanze. In considerazione del fatto che il cateterismo diagnostico con accesso femorale è risultato associato a un'incidenza composita di complicanze maggiori dello 0.5-2.0%, prevalentemente sanguinamenti con necessità di emotrasfusione[327], attualmente viene utilizzato di routine l'accesso radiale che si associa ad una riduzione della mortalità e di sanguinamenti maggiori, consentendo al contempo una rapida deambulazione[327]. Tuttavia, l'incidenza composita di morte, IM o ictus con l'accesso radiale è dell'ordine dello 0.1-0.2%[327]. Quale parte integrante del processo decisionale clinico condiviso, prima di eseguire l'ICA occorre soppesare i rischi e i benefici, nonché le potenziali conseguenze terapeutiche ed i pazienti devono essere adeguatamente informati delle relative aspettative prima della procedura.

Tabella 11 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'angiografia coronarica invasiva nella valutazione diagnostica dei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica (Tabella 11 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
In caso di indicazione ad ICA si raccomanda di utilizzare l'arteria radiale come sito di accesso preferenziale[327-330].	I	A
In caso di indicazione ad ICA si raccomanda che sia disponibile la valutazione della pressione coronarica da utilizzare per determinare la severità funzionale delle stenosi intermedie non a carico del tronco comune[c] prima della rivascolarizzazione[49,195,308,313,321,322,325,331-333].	I	A
L'ICA è raccomandata per la diagnosi di CAD ostruttiva nei soggetti con una probabilità clinica di malattia molto alta (>85%), sintomatologia severa refrattaria alla terapia medica indicata dalle linee guida, angina a bassi livelli di esercizio fisico e/o ad elevato rischio di eventi.	I	C

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Nei soggetti con sintomi de novo altamente suggestivi di CAD ostruttiva che si manifestano a bassi livelli di esercizio fisico, nell'ottica dell'intervento di rivascolarizzazione è raccomandata l'esecuzione dell'ICA come primo test diagnostico dopo valutazione clinica da parte di un cardiologo.	I	C
In caso di indicazione ad ICA dovrebbe essere presa in considerazione la misurazione della FFR e dell'iFR per valutare la severità funzionale della stenosi del tronco comune di grado intermedio[c] prima della rivascolarizzazione[331,334,335].	IIa	A
In caso di indicazione ad ICA dovrebbe essere presa in considerazione l'IVUS per valutare la severità della stenosi del tronco comune di grado intermedio[c] prima della rivascolarizzazione[336,337].	IIa	B

ANOCA, angina in assenza di malattia coronarica ostruttiva; CAD, malattia coronarica; FFR, riserva frazionale di flusso; ICA, angiografia coronarica invasiva; iFR, instantaneous wave-free ratio; INOCA, ischemia in assenza di malattia coronarica ostruttiva; IVUS, ecografia intravascolare.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.
[c]Tipicamente 40-90% per le stenosi non a carico del tronco comune e 40-70% per le stenosi del tronco comune alla stima visiva. Per l'indicazione all'ICA nella valutazione diagnostica dei soggetti con sospetta ANOCA/INOCA si rimanda alla Sezione 5.3.

3.3.3.2. Valutazione funzionale della severità della stenosi epicardica per guidare la rivascolarizzazione coronarica

Qualora non sia stato eseguito uno stress test non invasivo o questo sia risultato non dirimente, può rivelarsi problematico identificare all'ICA l'arteria responsabile dell'ischemia, in particolar modo nei pazienti con CAD multivasale o stenosi coronariche di severità intermedia (tipicamente 40-90% per le stenosi non a carico del tronco comune e 40-70% per le stenosi del tronco comune alla stima visiva). In questi casi si raccomanda di rilevare con filo guida la pressione intracoronarica durante iperemia massimale per la misurazione della FFR o in condizioni di riposo per la misurazione dell'iFR allo scopo di migliorare la valutazione del rischio e il processo decisionale clinico e ridurre il rischio di eventi clinici[318-320]. Ciò è stato confermato da ampi studi clinici di outcome come FAME 1[308], FAME 2[49], DEFINE-FLAIR (Functional Lesion Assessment of Intermediate Stenosis to Guide Revascularisation)[310], iFR-SWEDEHEART (Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve in Patients with Stable Angina Pectoris or Acute Coronary Syndrome)[311], R3F (French FFR Registry)[313] e RIPCORD (Routine Pressure Wire Assessment Influence Management Strategy at Coronary Angiography for Diagnosis of Chest Pain)[309]. La rilevanza emodinamica, definita da valori di FFR ≤0.80 o di iFR ≤0.89, ha una scarsa correlazione con il diametro della stenosi alla valutazione visiva. Negli studi PRIME-FFR [Insights from the POST-IT (Portuguese Study on the Evaluation of FFR-Guided Treatment of Coronary Disease) e R3F Integrated Multicenter Registries–Implementation of FFR (Fractional Flow Reserve) in Routine Practice][322] e FAME (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation)[195], il 31% delle stenosi del 40-49% era emodinamicamente significativo, mentre soltanto il 35% delle stenosi del 50-70% era emodinamicamente rilevante e fra le stenosi del 71-90% il 20% non era emodinamicamente rilevante. Solamente un diametro stimato della stenosi >90% si è dimostrato predittivo della rilevanza emodinamica con un'elevata accuratezza (classificando correttamente il 96% delle stenosi). La discordanza tra la valutazione angiografica e funzionale della severità della stenosi coronarica varia in base all'età, alla presenza di CMD e a fattori specifici correlati alla lesione[338,339]. Le lesioni del tronco comune e della LAD prossimale più facilmente comportano una FFR significativa, in quanto forniscono una massa miocardica più ampia rispetto a quelle nelle arterie di piccolo calibro. Di conseguenza, il valore cut-off angiografico ottimale per le stenosi funzionalmente non significative è del 43% per il tronco comune e del 55% per i vasi di piccolo calibro[339]. Ciò implica che la soglia per la valutazione funzionale delle arterie di grosso calibro dovrebbe essere definita da un diametro della stenosi del 40%.

In ampi studi di trattamento, come R3F, POST-IT, RIPCORD e DEFINE-REAL, l'integrazione della FFR nell'ICA è risultata associata ad una riclassificazione del trattamento nel 30-50% dei casi[309,313,340,341]. Successivamente sono stati introdotti molti altri parametri pressori non iperemici [rapporto tra pressione coronarica distale e pressione aortica (Pd/Pa), rapporto di pressione diastolica (dPR), riserva relativa di flusso (RFR)], che hanno una buona correlazione con FFR o iFR, anche se non sono disponibili dati clinici. È interessante notare che sia le analisi individuali che quelle aggregate dei pazienti inclusi in questi studi hanno dimostrato che la "riclassificazione basata su FFR/iFR" non ha alcun effetto significativo sul numero di pazienti ritenuti idonei all'intervento di rivascolarizzazione[342].

Le metanalisi sull'outcome a 5 anni dei pazienti gestiti sulla base dei valori di iFR e FFR nell'ambito degli studi randomizzati DEFINE-FLAIR e DEFINE-SWEDEHEART hanno riportato un aumento assoluto del 2% della mortalità per tutte le cause in quelli del gruppo iFR[343,344], senza che ciò comportasse un aumento degli interventi di rivascolarizzazione non programmati o dell'incidenza di IM non fatale[343,344]. Sebbene inizialmente fosse stato ipotizzato che questo eccesso di mortalità potesse essere correlato ad una percentuale più elevata di differimento "inappropriato" della rivascolarizzazione sulla base dell'iFR vs FFR (50% vs 45%)[343], è rassicurante che il differimento basato sull'iFR si sia dimostrato a 5 anni altrettanto sicuro del differimento basato sulla FFR[345].

Nei pazienti con CAD multivasale, allo scopo di selezionare la terapia appropriata è stata proposta la determinazione sistematica della FFR in tutti i vasi epicardici, ma studi recenti (RIPCORD2 e FUTURE) non hanno evidenziato alcun miglioramento dell'outcome clinico rispetto alla sola angiografia[346,347]. Pertanto, la misurazione della pressione intracoronarica nei pazienti con CAD multivasale deve essere eseguita unicamente nei pazienti con lesioni intermedie.

Alcuni recenti studi che hanno utilizzato la FFR o l'iFR indicano che il pattern di calo di pressione intracoronarica (focale vs progressivo) rilevato durante manovra di trazione all'indietro ("pullback") è importante per selezionare i pazienti che trarranno maggiori benefici dalla PCI[2,348-352]. La valutazione longitudinale dei vasi funzionali può quindi essere utile nei pazienti con lesioni seriate o CAD diffusa.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Alcuni nuovi parametri di pressione coronarica wireless 3D ottenuti all'esame angiografico, come il rapporto di flusso quantitativo (QFR) o la FFR vascolare, che sono attualmente in fasi diverse di valutazione[325,353,354] (NCT03729739), presentano delle caratteristiche importanti che potrebbero contribuire ad aumentare significativamente l'utilizzo della misurazione della pressione coronarica durante l'esecuzione dell'ICA. Queste tecnologie hanno infatti il vantaggio unico di fornire sia misure di pressione coronarica distale che una mappa della pressione intracoronarica senza necessitare di un filo guida. La mancanza di benefici emersa da alcuni recenti studi sulla FFR sta a dimostrare che per dimostrarne il valore clinico non è sufficiente validare i nuovi indici di pressione coronarica in confronto con la sola FFR, ma è importante documentarne i benefici anche in uno studio di confronto diretto con l'angiografia. In tale contesto sono rilevanti i risultati dello studio FAVOR III China[355] che dimostrano un outcome clinico migliore, in termini di minore incidenza di IM e rivascolarizzazioni guidate dall'ischemia, nel gruppo guidato dalla QFR rispetto al gruppo guidato dall'angiografia.

Le misurazioni combinate di pressione e flusso (mediante eco-Doppler o termodiluizione) possono contribuire a ridurre ulteriormente il numero di interventi. I pazienti con lesioni e FFR e CFR normali e concordanti hanno una prognosi eccellente, mentre i pazienti con lesioni e FFR e CFR discordanti hanno una prognosi simile a quella dei pazienti con lesioni e FFR e CFR anormali concordanti trattati con PCI. Le lesioni con anormale FFR ma normale CFR si associano ad un buon outcome clinico a 5 anni di follow-up se non trattate[356-358]. Inoltre, la resistenza iperemica della stenosi, vale a dire il gradiente pressorio attraverso la lesione diviso per il flusso, è un indice eccellente sia a fini diagnostici che prognostici[359,360]. La tecnica di termodiluizione continua introdotta di recente per misurare il flusso coronarico assoluto rappresenta un'alternativa per determinare la CFR e consente inoltre di valutare la riserva di resistenza microvascolare (MRR), un nuovo indice per analizzare la funzione microvascolare coronarica[361-364].

La capacità di flusso coronarico (CFC) integra il flusso iperemico e la CFR ed è utile sia a fini diagnostici che per la valutazione del risultato post-PCI[365-368].

Le tecniche di imaging intravascolare [es. ecografia intravascolare (IVUS) o tomografia a coerenza ottica (OCT)] hanno dimostrato una buona accuratezza diagnostica nel predire la FFR, soprattutto nelle stenosi del tronco comune[369,370]. Rappresentano opzioni ragionevoli per valutare la severità e la prognosi della stenosi del tronco comune, tenuto conto che un aumento del burden di placca a carico del tronco comune è risultato associato a mortalità cardiaca e per tutte le cause a lungo termine nei pazienti non sottoposti a rivascolarizzazione[371].

I valori soglia di pressione coronarica, nello specifico 0.80 per la FFR e 0.89 per l'iFR, sono fondamentali per facilitare il processo decisionale clinico, in particolare nel caso di differimento della rivascolarizzazione quando FFR/iFR superano la soglia ischemica[310,372], ma per determinare la necessità di rivascolarizzazione devono comunque essere presi in considerazione unitamente ad altri parametri, come un'accurata valutazione dei sintomi del paziente ed i risultati dei test da sforzo non invasivi.

Tabella 12 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione funzionale della severità delle stenosi coronariche epicardiche all'angiografia coronarica invasiva per guidare l'intervento di rivascolarizzazione (Tabella 12 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Durante l'esecuzione dell'ICA si raccomanda di valutare selettivamente la severità funzionale delle stenosi di diametro intermedio[c] per orientare la decisione circa l'opportunità dell'intervento di rivascolarizzazione, utilizzando le seguenti tecniche:		
• FFR/iFR (valori significativi rispettivamente ≤0.8 o ≤0.89)[49,308,310,311,313,321-323,332,373];	I	A
• QFR (valore significativo ≤0.8)[325,355,374,375].	I	B
Inoltre:		
• come indagine complementare dovrebbero essere presi in considerazione i seguenti parametri: CFR/HSR/CFC[359,360,366-368,376];	IIa	B
• come parametri alternativi possono essere prese in considerazione le misurazioni invasive a riposo di Pd/Pa, dPR, RFR o FFR vascolare all'angiografia[353,377].	IIb	C
La valutazione sistematica e routinaria della pressione coronarica di tutti i vasi coronarici mediante guida intracoronarica non è raccomandata[346,347].	III	A

CFC, capacità di flusso coronarico; CFR, riserva di flusso coronarico; dPR, rapporto di pressione diastolica; FFR, riserva frazionale di flusso; HSR, resistenza iperemica della stenosi; ICA, angiografia coronarica invasiva; iFR, instantaneous wave-free ratio; Pd/Pa, rapporto tra pressione coronarica distale e pressione aortica; QFR, rapporto di flusso quantitativo; RFR, riserva relativa di flusso.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.
[c]Tipicamente 40-90% per le stenosi non a carico del tronco comune e 40-70% per le stenosi del tronco comune alla stima visiva.

3.3.3.3. Valutazione della disfunzione microvascolare

Per la trattazione dettagliata sulla valutazione della disfunzione microvascolare ai test funzionali coronarici invasivi si rimanda alla Sezione 5.2.5.2. Dopo la nitroglicerina, per valutare la vasodilatazione endotelio-indipendente [CFR, IMR e resistenza microvascolare iperemica (HMR)] viene somministrata l'adenosina. La CFR può essere calcolata utilizzando la termodiluizione in bolo (il tempo di transito basale diviso per il tempo di transito iperemico), la termodiluizione continua (rapporto tra flusso coronarico iperemico e flusso coronarico assoluto a riposo) o la velocità di flusso all'analisi Doppler (velocità di flusso iperemico divisa per velocità di flusso basale)[307,378,379]. L'IMR è calcolato come il prodotto della pressione coronarica distale in condizioni di massima iperemia moltiplicata per il tempo di transito medio iperemico. Un aumento dell'IMR (≥25 U) è indicativo di disfunzione microvascolare[380,381]. È importante sottolineare che le misurazioni derivate dalla termodiluizione continua hanno mostrato una riproducibilità maggiore rispetto alle stesse misurazioni derivate dalla termodiluizione in bolo[382].

L'IMR determinato all'angiografia consente la valutazione del microcircolo senza necessità di un filo guida intracoronarico[383].

3.3.3.4. Test per vasospasmo coronarico

Il test di vasoreattività esplora i meccanismi endotelio-dipendenti della CMD ed i disturbi del tono vasomotorio epicardico e microvascolare[36,73,384].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

L'approccio più consolidato per il test di vasoreattività coronarica consiste nell'infusione intracoronarica di Ach, anche se sono state proposte altre sostanze come l'ergonovina[384,385]. La metodologia è descritta in dettaglio nella Sezione 5.2.5.2.2.

3.3.4. Algoritmo diagnostico e scelta del test appropriato

Dopo aver stimato la probabilità pre-test di CAD ostruttiva dei vasi epicardici sulla base del modello RF-CL (Figure 4 e 5)[139], l'esecuzione di ulteriori test diagnostici dipende dallo scenario

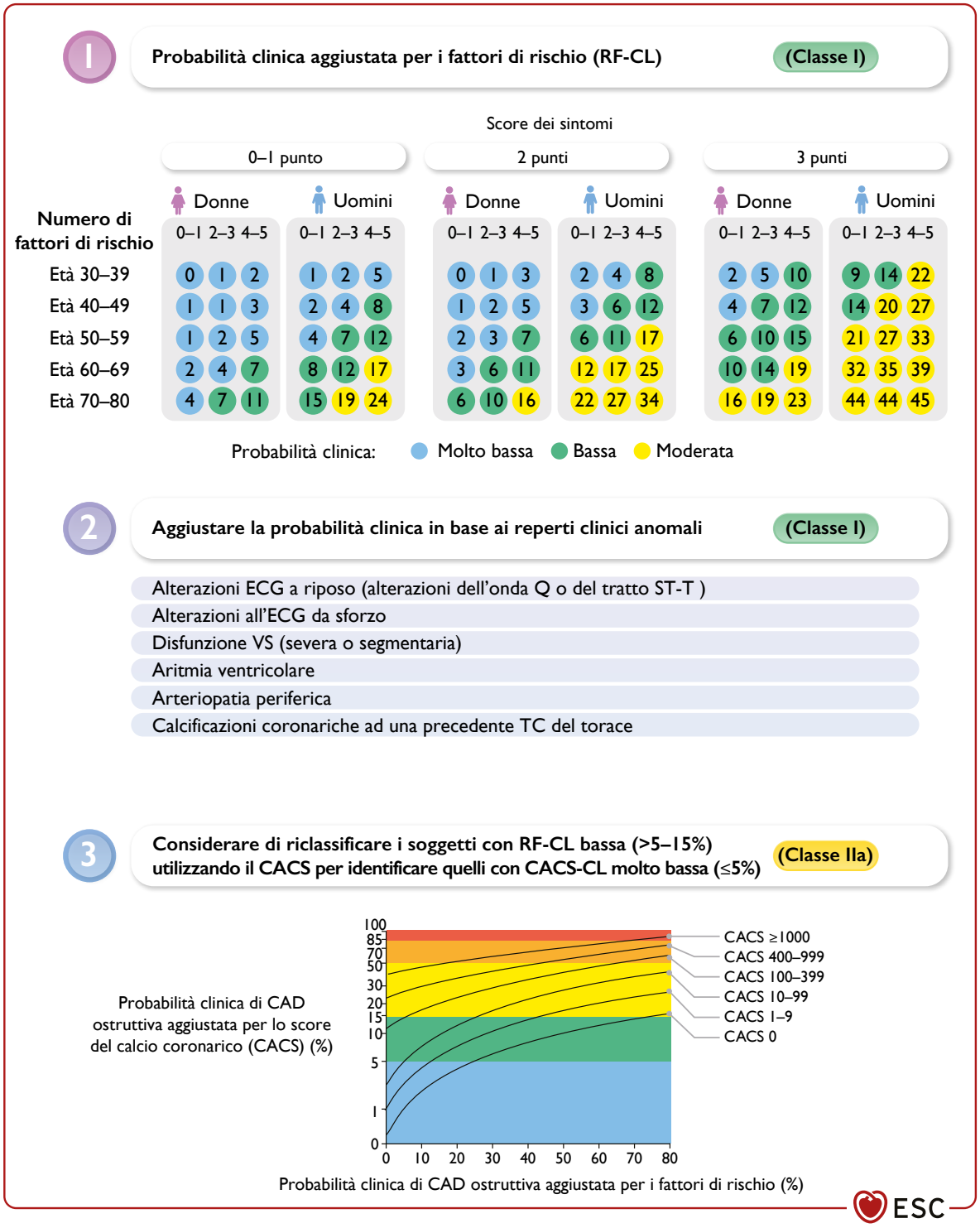

Figura 5. Aggiustamento e riclassificazione della stima di probabilità clinica di malattia coronarica ostruttiva.
CACS, score del calcio coronarico; CACS-CL, score del calcio coronarico + modello RF-CL; CAD, malattia coronarica; ECG elettrocardiogramma; RF-CL, probabilità clinica aggiustata per i fattori di rischio; TC, tomografia computerizzata; VS, ventricolare sinistra.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

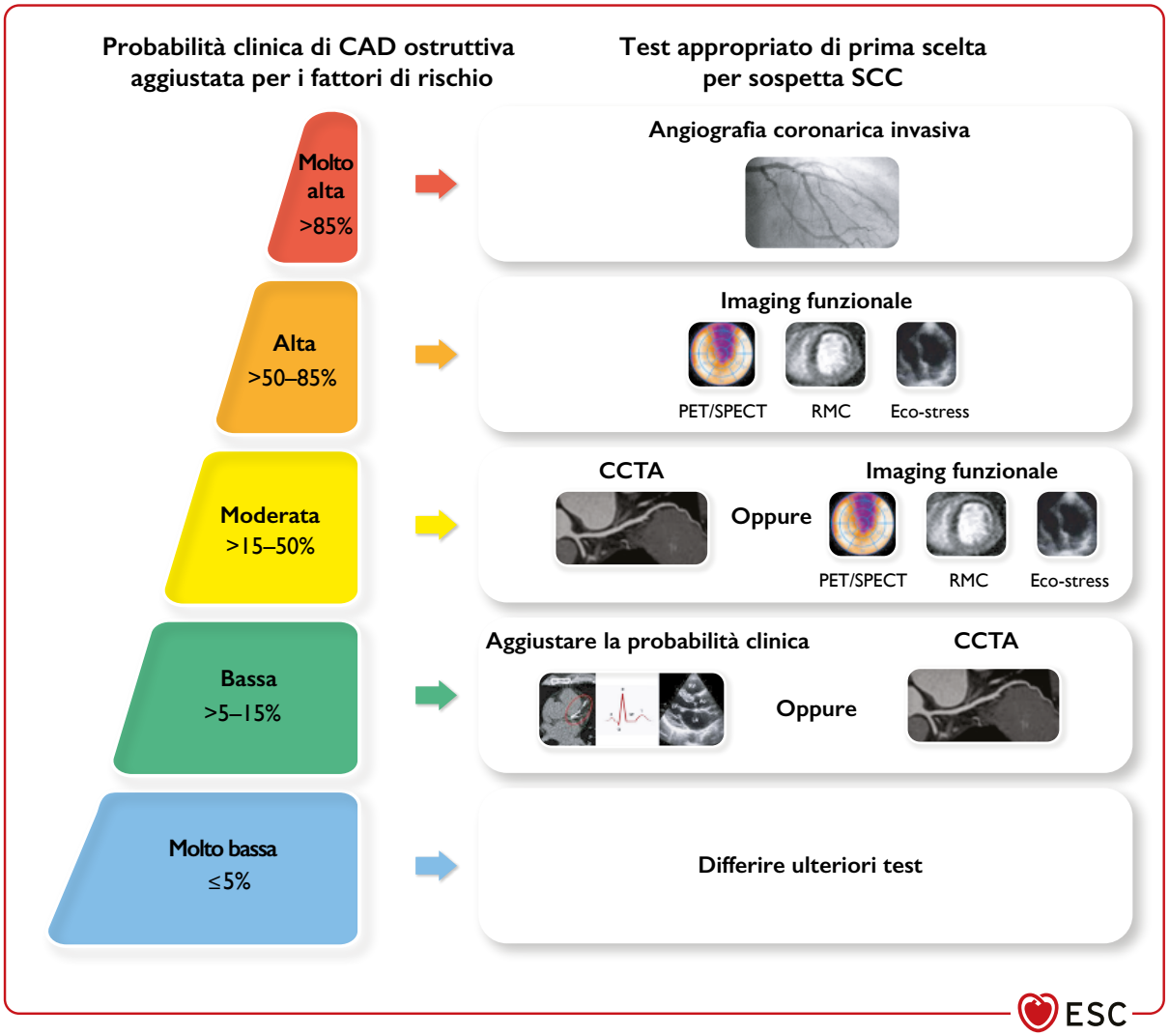

Figura 6. Test appropriati di prima scelta nei soggetti sintomatici con sospetta sindrome coronarica cronica.
CAD, malattia coronarica; CCTA, angio-tomografia computerizzata coronarica; Eco, ecocardiografia; PET, tomografia ad emissione di positroni; RMC, risonanza magnetica cardiaca; SCC, sindrome coronarica cronica; SPECT, tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo.

clinico, dalle condizioni generali, dalla QoL, dalla presenza di comorbilità, dalla disponibilità e competenze locali nelle diverse tecniche diagnostiche e, soprattutto, dalle aspettative e dalle preferenze del paziente (Figura 6, Tabella 6).

Nei pazienti con comorbilità o fragilità severe o una scarsa QoL che comportano una ridotta aspettativa di vita e nei quali la rivascolarizzazione è ritenuta futile, la diagnosi di SCC deve basarsi sui reperti clinici e il paziente deve essere gestito unicamente con la terapia medica e con le modifiche dello stile di vita. Qualora la diagnosi di SCC sia incerta, in questi pazienti è ragionevole eseguire ulteriori accertamenti mediante imaging funzionale non invasivo per la ricerca di ischemia miocardica prima di stabilire il trattamento.

Dovrebbe sempre essere preso in considerazione l'aggiustamento individuale della probabilità clinica in base allo scenario clinico di SCC, che includa i risultati dell'ECG e dell'ecocardiografia. Nei pazienti con una probabilità di CAD ostruttiva molto bassa (≤5%) può essere differita l'esecuzione di ulteriori test diagnostici. Nei pazienti con una probabilità di CAD ostruttiva bassa (>5-15%) può essere presa in considerazione la determinazione del CACS utilizzando il modello CACS-CL per stimare nuovamente la probabilità di CAD ostruttiva[139,165,141,154]. Ulteriori test diagnostici possono essere differiti anche nei pazienti che in base al CACS sono stati riclassificati nella categoria di probabilità di CAD ostruttiva da bassa a molto bassa (<5%) (Figura 5)[143]. Viceversa, in caso di CACS elevato e quando i reperti clinici indicano che il modello RF-CL può avere verosimilmente sottostimato la probabilità di CAD ostruttiva, dovrebbero essere eseguiti ulteriori test diagnostici da selezionare in base alla probabilità clinica aggiustata per il burden di calcio coronarico. Da sottolineare che i pazienti con una probabilità di CAD ostruttiva bassa o molto bassa (≤15%) rappresentano l'85% circa dei soggetti con sintomi di nuova insorgenza che depongono per sospetta SCC[27,30,139]; nella maggior parte dei casi può essere adottato un trattamento conservativo senza la necessità di ulteriori test

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

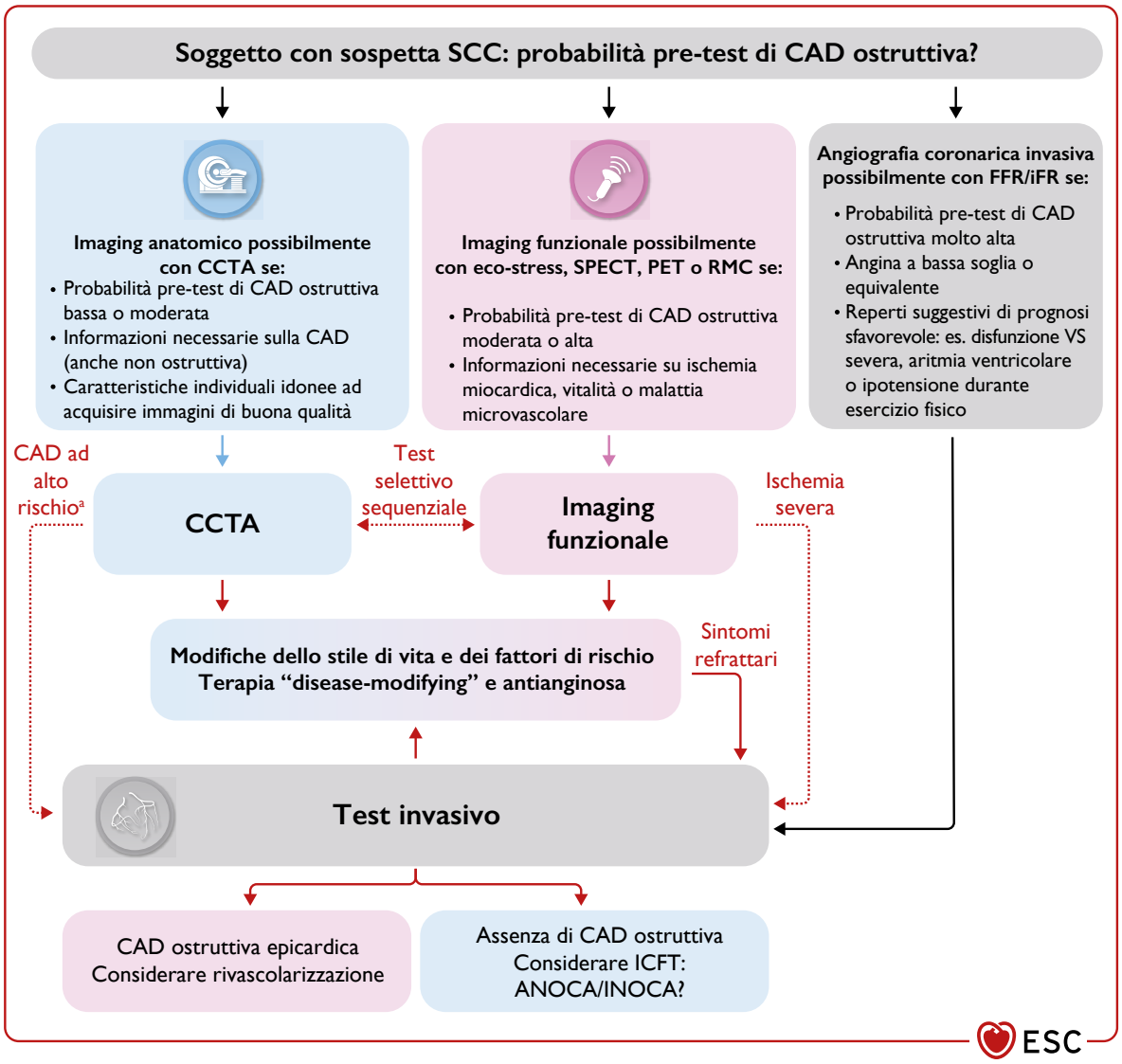

Figura 7. Gestione iniziale dei soggetti sintomatici con sospetta sindrome coronarica cronica.
ANOCA, angina in assenza di malattia coronarica ostruttiva; CAD, malattia coronarica; CCTA, angio-tomografia computerizzata coronarica; Eco, ecocardiografia; FFR, riserva frazionale di flusso; ICFT, test di funzione coronarica invasivo; iFR, instantaneous wave-free ratio; INOCA, ischemia in assenza di malattia coronarica ostruttiva; LAD, arteria discendente anteriore sinistra; PET, tomografia ad emissione di positroni; RMC, risonanza magnetica cardiaca; SCC, sindrome coronarica cronica; SPECT, tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo; VS, ventricolare sinistra. Nel selezionare il test non invasivo, tenere conto della disponibilità ed esperienza locale, nonché delle caratteristiche di ciascun paziente. Nella Tabella 6 sono riportati alcuni suggerimenti per selezionare il test di prima scelta nei soggetti con sospetta SCC.
[a]CAD ad alto rischio: CAD ostruttiva ad alto rischio di eventi avversi alla CCTA: stenosi ≥50% del tronco comune; malattia trivasale con stenosi severa (di diametro ≥70%); malattia mono- o bivasale con coinvolgimento della LAD prossimale con stenosi severa. Prendere in considerazione i test di imaging funzionale o invasivi.

in quanto questi pazienti non presentano stenosi o CAD non ostruttiva ed è stata documentata un'incidenza molto bassa di eventi durante il follow-up a lungo termine[27,139,143].

I soggetti con una probabilità di CAD ostruttiva moderata o alta (>15-85%) devono essere sottoposti ad esami di imaging anatomico o funzionale non invasivo per stabilire la diagnosi e valutare il rischio di eventi cardiaci. Esistono sempre più evidenze a supporto dell'impiego della CCTA come test di prima scelta nei pazienti con una probabilità di CAD ostruttiva bassa o moderata (15-50%)[27,31,32,139,386]. In considerazione della ridotta prevalenza di CAD in questa categoria di pazienti e del suo elevato valore predittivo negativo, la CCTA rappresenta la modalità diagnostica più efficace per escludere la presenza di CAD ostruttiva, nonché consente la visualizzazione diretta della CAD non ostruttiva, che può indurre ad intensificare le misure preventive. L'uso della CCTA come test di prima scelta è supportato da ampi studi randomizzati che dimostrano analoghi outcome di salute rispetto ai test funzionali[33] e persino una superiorità della CCTA rispetto alle cure standard con ECG da sforzo[34].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Tabella 6. Panoramica dei test non invasivi di prima scelta utilizzati per la valutazione dei pazienti con sospetta sindrome coronarica cronica.

	Principali target dell'imaging nelle SCC	Requisiti	Limiti
Imaging anatomico			
CCTA	Aterosclerosi (ostruttiva e non ostruttiva) delle arterie epicardiche	Uso di mezzo di contrasto iodato Uso di radiazioni Pretrattamento: • Beta-bloccanti o ivabradina per il controllo della frequenza cardiaca • Nitroglicerina per un'adeguata vasodilatazione	Compromissione severa della funzione renale[a] Allergia accertata al mezzo di contrato iodato Tachiaritmia refrattaria alla terapia beta-bloccante Esposizione alle radiazioni (specie per le donne giovani)
SPECT/TC **PET/TC**	Grado di calcificazione dell'aterosclerosi	Uso di radiazioni	Esposizione alle radiazioni (specie per le donne giovani)
Imaging funzionale			
Eco-stress	FEVS e volumi ventricolari		Finestra acustica inadeguata
	Anomalie della cinetica parietale Perfusione miocardica Riserva di flusso coronarico	Esecuzione sotto sforzo, con dobutamina o vasodilatatori Uso di mezzo di contrasto per migliorare la qualità delle immagini e valutare la perfusione	Finestra acustica inadeguata Controindicazioni agli stressor
RMC	FEVS e volumi ventricolari		Dispositivi metallici non RMC-compatibili Grave claustrofobia
	IM (tessuto cicatriziale)	Uso di mezzo di contrasto paramagnetico	Dispositivi metallici non RMC-compatibili Grave claustrofobia Emodialisi
	Ischemia/flusso ematico	Stress farmacologico con vasodilatatori + uso di mezzo di contrasto paramagnetico	Dispositivi metallici non RMC-compatibili Grave claustrofobia Controindicazioni agli stressor Emodialisi
	Anomalie della cinetica parietale	Stress inotropo (con dobutamina)	Dispositivi metallici non RMC-compatibili Grave claustrofobia Controindicazioni agli stressor
SPECT	FEVS e volumi ventricolari Ischemia/vitalità	Stress fisico o farmacologico con vasodilatatori Uso di tracciante radioattivo	Controindicazioni agli stressor Esposizione alle radiazioni (specie per le donne giovani)
PET	FEVS Ischemia/flusso ematico Vitalità	Stress farmacologico con vasodilatatori Uso di tracciante radioattivo (^{13}N-ammoniaca, ^{15}O-acqua, ^{82}Rb)	Controindicazioni agli stressor Esposizione alle radiazioni (specie per le donne giovani)

CCTA, angio-tomografia computerizzata coronarica; Eco, ecocardiografia; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; IM, infarto miocardico; PET, tomografia ad emissione di positroni; RMC, risonanza magnetica cardiaca; SCC, sindrome coronarica cronica; SPECT, tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo; TC, tomografia computerizzata.
[a]Nei pazienti con eGFR <30 ml/min/1.73 m^2 si raccomanda di adottare misure preventive[389].

Nei pazienti con una probabilità clinica di CAD ostruttiva molto alta (≥85%), sintomi refrattari alla terapia medica o con angina a bassi livelli di esercizio e una valutazione clinica iniziale (con ecocardiogramma e, in pazienti selezionati, ECG da sforzo) che depongano per un elevato rischio di eventi, è ragionevole procedere direttamente con l'ICA senza eseguire ulteriori test diagnostici. In tali circostanze, l'indicazione alla rivascolarizzazione delle stenosi con una riduzione del diametro <90% dovrebbe essere guidata dalla valutazione della pressione coronarica (Figura 6, Tabella 6).

L'imaging funzionale dovrebbe essere preso in considerazione quale test di prima scelta per acquisire informazioni sull'ischemia miocardica, sulla vitalità e sulla malattia microvascolare. I test per la rilevazione dell'ischemia sono più accurati rispetto alla CCTA nel confermare la diagnosi e pertanto dovrebbero essere privilegiati nei pazienti con probabilità clinica di CAD ostruttiva moderata o alta (>15-85%). Inoltre, in alcune categorie di pazienti (di età avanzata con calcificazioni coronariche più estese, con FA o altre condizioni caratterizzate da una frequenza cardiaca irregolare o rapida, con insufficienza renale o allergia al mezzo di contrasto iodato), i test di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

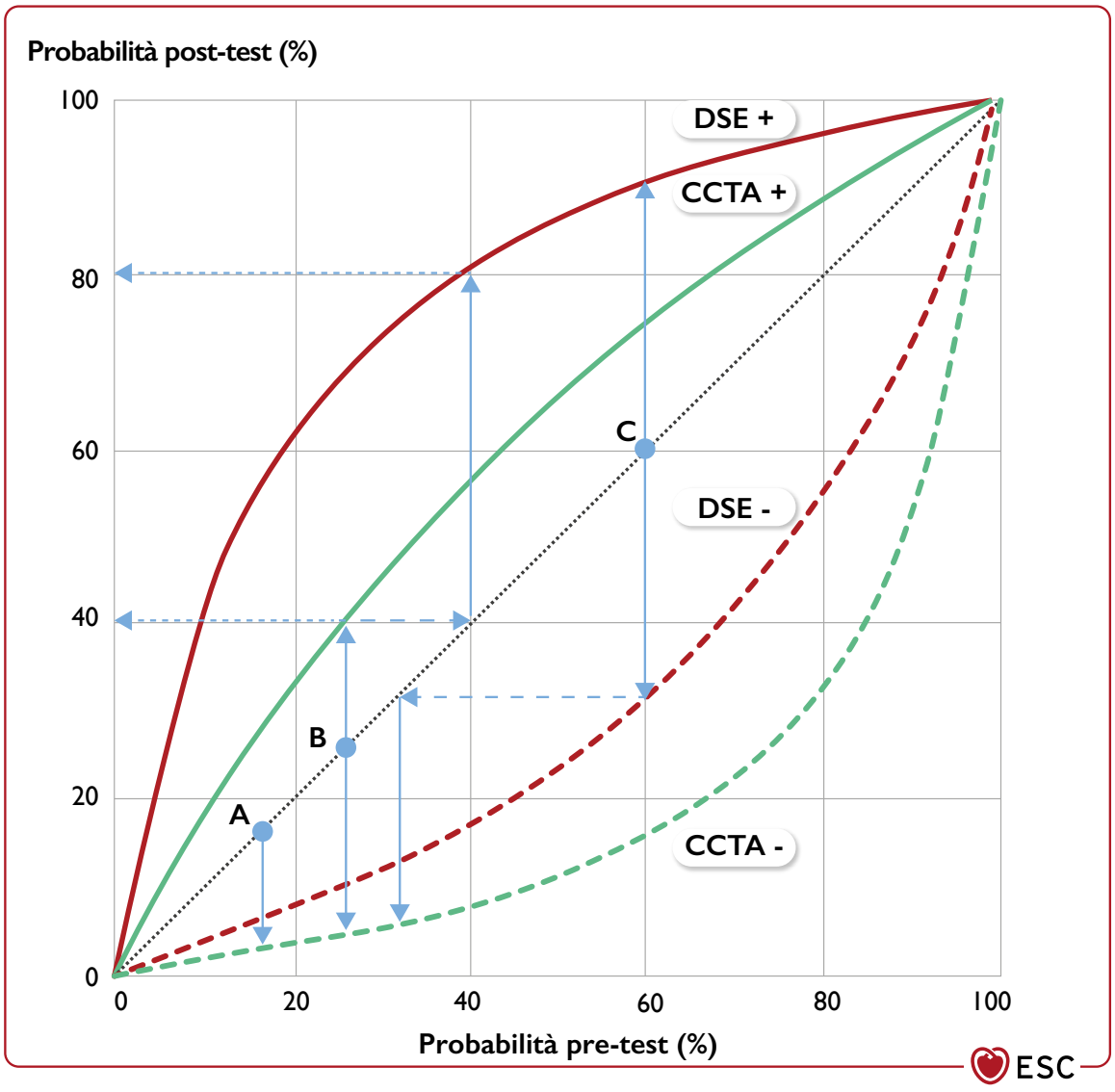

Figura 8. Conferma o esclusione di malattia coronarica ostruttiva funzionalmente significativa mediante imaging anatomico (angio-tomografia computerizzata coronarica) e funzionale (ecocardiografia da stress con dobutamina) sequenziale[a].
CAD, malattia coronarica; CCTA, angio-tomografia computerizzata coronarica; DSE, ecocardiografia da stress con dobutamina; FFR, riserva frazionale di flusso.
Le curve mostrano la probabilità post-test di CAD ostruttiva nei pazienti con CCTA o DSE positiva (+) o negativa (–) all'aumentare della probabilità pre-test di CAD ostruttiva. Le probabilità post-test sono state calcolate utilizzando i rapporti di probabilità tratti da recenti metanalisi[148,388].
[a]Sulla base della misurazione invasiva della FFR o della presenza di stenosi di diametro ≥70%.
- Una donna di 70 anni con quattro fattori di rischio coronarico e dispnea da sforzo ha una probabilità pre-test del 16% (A). Una CCTA normale esclude quasi completamente la presenza di CAD ostruttiva con una probabilità post-test molto bassa (2%).
- Un uomo di 55 anni con due fattori di rischio coronarico e tutte e tre le caratteristiche dei sintomi anginosi ha una probabilità pre-test del 27% (B). Reperti alterati alla CCTA comportano una probabilità post-test del 40%, insufficiente per confermare la presenza di CAD ostruttiva. La successiva DSE porta la probabilità post-test all'82%. Una CCTA normale esclude di fatto la presenza di CAD ostruttiva.
- Un uomo di 69 anni con quattro fattori di rischio coronarico e tutte e tre le caratteristiche dei sintomi anginosi ha una probabilità pre-test aggiustata per i reperti clinici del 60% (C) (sulla base di alterazioni rilevate all'ECG a riposo). La sola DSE positiva ha un'elevata probabilità post-test (±90%). Una DSE negativa si associa ad una probabilità post-test del 32%. Una successiva CCTA consente di escludere la presenza di CAD ostruttiva (probabilità post-test <5%).

imaging funzionale consentono di ovviare alle limitazioni della CCTA, evitando l'esposizione a radiazioni ionizzanti nei giovani pazienti e in quelli con sospetta ANOCA/INOCA (Figura 7).

La discussione sulla modalità da utilizzare come test di prima scelta si è concentrata soprattutto sull'identificazione delle stenosi epicardiche ostruttive, tralasciando la prevalenza relativamente elevata di coronaropatia non ostruttiva e di ANOCA/INOCA, soprattutto nelle pazienti di sesso femminile. L'attuale razionale per selezionare il test di prima scelta dovrebbe essere quello di valutare la severità anatomica e le conseguenze funzionali della coronaropatia, sia essa ostruttiva o meno. A tal riguardo, la PET-TC dovrebbe essere presa

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

in considerazione più frequentemente rendendola più ampiamente disponibile in quanto permette di combinare il calcolo del grado di CAC con un'accurata identificazione operatore-indipendente dell'ischemia miocardica e di CMD con una ridotta esposizione alle radiazioni[45].

Tabella 13 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la scelta del test diagnostico iniziale nei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica (Tabella 13 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Scelta del test non invasivo		
Si raccomanda di basare la scelta del test diagnostico non invasivo iniziale sulla probabilità pre-test di CAD ostruttiva e su altre caratteristiche del paziente che possono influire sulla performance dei test non invasivi[c], nonché sulla disponibilità del test e dell'expertise locale[29,148].	I	C
Nei pazienti sintomatici con una probabilità pre-test di CAD ostruttiva >5% alla valutazione clinica, come test diagnostico iniziale si raccomanda la CCTA o l'imaging funzionale non invasivo per la ricerca di ischemia miocardica[33,148,178,189,211,212,219,222,390].	I	B
Per escludere la presenza di CAD ostruttiva nei soggetti con una probabilità pre-test bassa o moderata (>5-50%) si raccomanda la CCTA quale modalità diagnostica preferenziale[29,148].	I	B
La CCTA è raccomandata nei soggetti con una probabilità pre-test bassa o moderata (>5-50%) quando l'imaging funzionale per la ricerca di ischemia miocardica sia risultato non diagnostico[391].	I	B
L'imaging funzionale per la ricerca di ischemia miocardica è raccomandato in caso di evidenza alla CCTA di CAD di incerto significato funzionale o quando la CCTA non sia dirimente[393-394].	I	B
Nei pazienti con evidenza alla CCTA di stenosi coronarica di grado intermedio[d] nel tratto medio-prossimale può essere presa in considerazione la valutazione della FFR alla TC[395-401].	IIb	B
Test invasivi successivi		
L'angiografia coronarica invasiva unitamente alla valutazione funzionale invasiva è raccomandata per confermare o escludere la diagnosi di CAD ostruttiva o di ANOCA/INOCA nei soggetti con diagnosi incerta ai test non invasivi[36,49,308,384].	I	B

ANOCA, angina in assenza di malattia coronarica ostruttiva; CAD, malattia coronarica; CCTA, angio-tomografia computerizzata coronarica; FFR, riserva frazionale di flusso; INOCA, ischemia in assenza di malattia coronarica ostruttiva; SCC, sindrome coronarica cronica; TC, tomografia computerizzata.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.
[c]Caratteristiche che determinano la capacità di esercizio, la probabilità di acquisire immagini di buona qualità, l'esposizione attesa alle radiazioni, i rischi o le controindicazioni.
[d]Tipicamente 40-90% alla stima visiva.

I soggetti fra quelli classificati nella categoria con probabilità moderata, ad eccezione degli uomini di età avanzata con tutte e tre le caratteristiche dei sintomi di SCC, avranno una probabilità di CAD ostruttiva di circa il 20%. In questi casi, i test di imaging anatomico e funzionale avranno un valore predittivo positivo intermedio e probabilmente molti risulteranno falsi positivi, soprattutto se sottoposti a CCTA che facilmente porta a sovrastimare la severità della stenosi. In numerosi soggetti sarà quindi necessario eseguire i test in maniera sequenziale (cioè i test funzionali dopo CCTA, o viceversa) per stabilire con accuratezza la diagnosi di CAD ostruttiva causativa di ischemia (Figura 8). L'esecuzione sequenziale o combinata di test anatomici e funzionali è utile anche ai fini della diagnosi non invasiva di ANOCA/INOCA[41]. Inoltre, l'esecuzione di test combinati, ad esempio CCTA e PET, può contribuire a definire meglio la prognosi dei pazienti con SCC[387].

Dopo la conferma della diagnosi al test di prima scelta, tutti i pazienti devono ricevere raccomandazioni per le modifiche dello stile di vita e dei fattori di rischio e deve essere prescritta una terapia antianginosa e "disease-modifying". Nello studio ISCHEMIA (Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease)[47], una strategia di rivascolarizzazione precoce non ha determinato alcun beneficio in termini di sopravvivenza a breve termine nei pazienti senza malattia del tronco comune (LMCAD), né FEVS ridotta e con ischemia moderato-severa ai test non invasivi, indicando che la maggior parte di questi pazienti dovrebbe essere trattata inizialmente in modo conservativo con GDMT ottimale. I pazienti possono essere indirizzati all'ICA quando sia stata evidenziata alla CCTA una stenosi ≥50% del tronco comune, malattia bi- o trivasale con stenosi ≥70% della LAD prossimale, o quando sia stata rilevata all'imaging funzionale la presenza di ischemia moderata o severa con interessamento esteso di un territorio di perfusione.

Nei pazienti con CAD ostruttiva e sintomi refrattari nonostante GDMT ottimale può essere presa in considerazione l'esecuzione dell'ICA per migliorare i sintomi mediante intervento di rivascolarizzazione. L'ottimizzazione della terapia medica con la combinazione di due o più farmaci antianginosi può essere ottenuta in sicurezza nella maggior parte dei pazienti nell'arco di 6 settimane e deve essere conseguita prima di indirizzare il paziente all'ICA[402,403]. Da sottolineare che nello studio ORBITA (Objective Randomised Blinded Investigation with optimal medical therapy of Angioplasty in stable angina), la PCI non si è dimostrata superiore alla GDMT nel breve termine nel ridurre la frequenza di angina o le limitazioni fisiche[402]. Nel registro CLARIFY, i sintomi anginosi si sono risolti nel tempo in molti pazienti con SCC senza necessitare dell'intervento di rivascolarizzazione o di modifiche della terapia antianginosa[404].

La combinazione dell'imaging anatomico e funzionale prima dell'ICA ne facilita la pianificazione orientando il cardiologo interventista ad eseguire nella stessa seduta la valutazione emodinamica delle stenosi coronariche e l'ICFT per rilevare la presenza di malattia microvascolare o di vasospasmo nei soggetti con ANOCA/INOCA, eseguendo i test nella stessa seduta anziché come procedure stadiate.

3.3.5. Valutazione del rischio di eventi avversi

Le SCC possono associarsi a complicanze quali morte cardiovascolare, eventi ischemici ed emorragici, SC, aritmie, sviluppo di valvulopatie e altre comorbilità, che sono oggetto di ulteriore trattazione nel materiale supplementare online disponibile sul sito dello *European Heart Journal*. Si raccomanda

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

che tutti i pazienti con CAD ostruttiva di nuova diagnosi o con ischemia miocardica siano sottoposti ad una valutazione del rischio di eventi avversi per identificare quelli ad alto rischio di outcome avverso che, in aggiunta ad un miglioramento dei sintomi, potrebbero trarre beneficio dalla rivascolarizzazione. Sulla base di ampi registri e RCT storici, un rischio di eventi elevato, intermedio o basso è stato definito come un tasso di mortalità cardiaca rispettivamente >3%/anno, tra ≥1% e ≤3%/anno e <1%/anno[405].

La stratificazione del rischio di eventi avversi si basa generalmente sugli stessi esami clinici, non invasivi e invasivi utilizzati per la diagnosi di CAD ostruttiva (Tabella 14).

L'anamnesi, l'esame obiettivo, l'ECG a 12 derivazioni e i test di laboratorio possono fornire importanti informazioni prognostiche. La valutazione dei fattori di rischio come età avanzata, diabete mellito (DM) e insufficienza renale, consente di identificare i pazienti ad alto rischio di eventi[406-408]. La funzione VS è il più forte predittore di sopravvivenza a lungo termine; un paziente con una FEVS <50% è già ad alto rischio di morte cardiovascolare e per tutte le cause[409,410].

L'ECG da sforzo ha un limitato valore diagnostico, ma la comparsa di sottoslivellamento del tratto ST a bassi carichi di lavoro e associato a sintomi da sforzo (angina o dispnea), una scarsa capacità di esercizio, la presenza di ectopia ventricolare complessa o di altre aritmie e un'anomala risposta pressoria sono tutti marker di alto rischio di mortalità cardiaca[411-414].

Un elevato burden di placca e le stenosi coronariche sono marcatori prognostici ben noti. Lo studio ISCHEMIA, che ha utilizzato un cut-off di stenosi del 70% alla CCTA[317], ha confermato le osservazioni di molti anni or sono del Coronary Artery Surgery Study[182], secondo il quale la prognosi delle SCC correlate a CAD ostruttiva è determinata prevalentemente dal numero di arterie coronarie con stenosi >70% e dalla presenza di stenosi del tronco comune (utilizzando per quest'ultima un cut-off angiografico di diametro della stenosi >50%)[317]. Più recentemente, il paradigma classico secondo il quale la severità della stenosi e il numero di vasi malati sono i principali determinanti prognostici è stato messo in discussione da analisi post-hoc dello studio SCOT-HEART e da altri registri basati sulla CCTA, nei quali il burden di placca e la presenza di caratteristiche avverse della placca, in particolare la placca a bassa attenuazione, si sono dimostrati i più forti predittori di IM fatale e non fatale al di là dei classi fattori di rischio[210,415-417]. Questi risultati sottolineano un importante vantaggio dell'imaging anatomico con CCTA come test iniziale in pazienti selezionati, consentendo la valutazione della severità e dell'estensione della CAD ostruttiva, nonché delle caratteristiche della placca coronarica.

Per quanto riguarda l'impatto prognostico dell'ischemia miocardica inducibile ai test di imaging funzionale da sforzo, le evidenze sono tuttora contrastanti. Sebbene numerosi dati provenienti da ampi studi osservazionali[315,418-425] dimostrino univocamente un forte valore prognostico dell'entità di ischemia inducibile all'imaging funzionale (es. alterazioni in ≥3/16 segmenti all'ecocardiografia da stress, ischemia VS ≥10% all'imaging di perfusione nucleare o con RM, diminuzione del flusso iperemico o della riserva di flusso all'imaging quantitativo con PET), nelle analisi post-hoc degli studi randomizzati COURAGE[426,427] e ISCHEMIA[317] solamente la severità della CAD, ma non la severità dell'ischemia, si è dimostrata fattore predittivo indipendente di mortalità a lungo termine e del rischio di IM. Queste discrepanze possono essere imputabili a bias di selezione e di inclusione nei registri e negli RCT[428]. I registri, che descrivono solitamente le popolazioni "all-comer" con sospetta SCC indirizzate ai test diagnostici e/o alla rivascolarizzazione, rappresentano lo scenario di vita reale. Gli RCT includono generalmente solo un gruppo estremamente selezionato di pazienti e la generalizzabilità dei risultati è sempre fonte di dibattito. Negli studi COURAGE e ISCHEMIA sono stati selezionati e arruolati unicamente pazienti con ischemia miocardica funzionalmente moderata o severa ma senza alcuna informazione sulla severità anatomica della CAD, per cui diventa difficile dimostrare un effetto prognostico dell'ischemia miocardica e, di conseguenza, il burden anatomico diventa il principale fattore prognostico. Nello studio PROMISE (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain), che ha incluso pazienti più rappresentativi di una popolazione "all-comer", la CCTA, nell'identificare prevalentemente la CAD non ostruttiva, è risultata superiore ai test funzionali nel predire l'outcome, evidenziando il significato prognostico dell'imaging dell'aterosclerosi coronarica al di là dell'ischemia miocardica[208]. Tuttavia, l'aggiunta dello score di rischio Framingham ai risultati del test funzionale ne ha migliorato il valore prognostico, rendendo la differenza con il test anatomico non significativa. Entrambe le modalità sono quindi equivalenti nell'identificare i sintomi di SCC e nel predire l'outcome quando vengono presi in considerazione i fattori di rischio.

Oltre all'imaging dell'aterosclerosi coronarica, l'ulteriore vantaggio dell'ICA risiede nella capacità di poter ottenere la misurazione della pressione intracoronarica. Valori di FFR ≤0.8 e iFR ≤0.89 sono risultati associati ad un rischio più elevato di eventi cardiovascolari correlati ai vasi, ma è importante rammentare che valori di FFR/iFR più bassi sono indicativi di un'ischemia più profonda nel territorio vasale e si associano ad un aumento progressivo e proporzionale del rischio[318,319]. Un'analoga osservazione è stata riportata per la FFR-CT[401]. È stato anche dimostrato che per un dato valore di FFR, una lesione più prossimale si associa ad un'ischemia più estesa e ad un aumentato rischio di eventi clinici[429]. Inoltre, la FFR globale, sommando la pressione coronarica di ciascuno dei tre principali territori dei vasi coronarici come indice correlato a un singolo paziente (valore normale della FFR globale = 1 + 1 + 1 = 3), consente di valutare il rischio cardiovascolare complessivo; i pazienti con valori borderline di FFR ma con una FFR globale <2.72 hanno mostrato un aumento significativo del rischio rispetto ai pazienti con FFR globale più elevata[30,431]. Uno dei principali limiti di un tale approccio globale basato sulla pressione coronarica invasiva è che necessita dell'inserimento di un filo guida intracoronarico in ciascuna delle tre arterie coronarie, il che viene eseguito di rado[341] e, sulla base dei risultati degli studi RIPCORD2[347] e FUTURE[346], non è raccomandato come procedura di routine. Alcuni metodi recenti che utilizzano la ricostruzione 3D delle immagini e la fluidodinamica computazionale consentono di stimare la FFR con CCTA[432] o con ICA "wireless"[433,434], permettendo un calcolo della FFR globale meno invasivo, più facile e più accurato, a condizione che l'imaging sia di qualità adeguata[369-371].

In sintesi, nel valutare il rischio di eventi dovrebbe essere privilegiato un approccio integrato, che tenga conto dei fattori di rischio, delle comorbilità, della disfunzione VS, della severità dell'ischemia miocardica, del numero di arterie coronarie con stenosi significative dal punto di vista funzionale e del burden di placca coronarica, in quanto tutti questi fattori sono correlati fra loro e influiscono sulla prognosi complessiva.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Tabella 14 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la definizione di elevato rischio di eventi avversi (Tabella 14 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Si raccomanda di eseguire inizialmente una stratificazione del rischio di eventi avversi basandosi sulla valutazione clinica standard (es. età, ECG, soglia anginosa, diabete, CKD, FEVS)[406-408].	I	B
Per identificare i soggetti ad alto rischio di eventi avversi si raccomanda di avvalersi dei risultati di uno o più dei seguenti test: • ECG da sforzo: Duke Treadmill score ≤-10[191]; • imaging di perfusione con SPECT o PET da stress: area ischemica ≥10% del ventricolo sinistro[287,315,422,423,435]; • ecocardiografia da stress: ≥3 di 16 segmenti con ipocinesia o acinesia indotta dallo stress[435]; • RMC da stress: ≥2 di 16 segmenti con difetti di perfusione indotti dallo stress o ≥3 segmenti disfunzionali al test con dobutamina[435]; • CCTA: malattia del tronco comune con stenosi ≥50%, malattia trivasale con stenosi ≥70%, o malattia bivasale con stenosi ≥70% con coinvolgimento della LAD prossimale, o[317] malattia monovasale della LAD prossimale con stenosi ≥70% e FFR-CT ≤0.8.	I	B
Nei soggetti ad alto rischio di eventi avversi (indipendentemente dai sintomi) si raccomanda di eseguire l'ICA – prevedendo se appropriata la misurazione invasiva della pressione coronarica (FFR/iFR) – nell'ottica di perfezionare la stratificazione del rischio e migliorare i sintomi e l'outcome cardiovascolare mediante l'intervento di rivascolarizzazione[318,319].	I	A

CCTA, angio-tomografia computerizzata coronarica; CKD, malattia renale cronica; ECG, elettrocardiogramma; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; FFR, riserva frazionale di flusso; FFR-CT, riserva frazionale di flusso derivata dalla CCTA; ICA, angiografia coronarica invasiva; iFR, instantaneous wave-free ratio; LAD, arteria discendente anteriore sinistra; PET, tomografia ad emissione di positroni; RMC, risonanza magnetica cardiaca; SPECT, tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo; TC, tomografia computerizzata.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

3.4. STEP 4: Terapia iniziale

La terapia iniziale spesso viene instaurata durante il procedimento diagnostico. Nei soggetti con un alto sospetto di SCC, per il trattamento dei sintomi di dolore anginoso viene frequentemente prescritta la nitroglicerina sublinguale e il verificarsi di un rapido sollievo del dolore anginoso entro 1 o 2 min dalla sua assunzione aumenta la probabilità di SCC. Ai pazienti può essere consigliato di astenersi da attività fisiche strenue prima che il procedimento diagnostico sia completato e devono essere istruiti su cosa fare in caso di dolore toracico anginoso prolungato indicativo di IM acuto.

La GDMT per il trattamento delle SCC, instaurata nel corso o alla fine del processo diagnostico, mira principalmente al miglioramento della qualità e dell'aspettativa di vita, prevedendo una serie di interventi mirati ad ottenere una riduzione del rischio di (a) mortalità cardiaca, (b) eventi ischemici non fatali, (c) progressione della CAD cronica epicardica e/o microvascolare, nonché (d) un miglioramento dei sintomi correlati alla SCC. Nel decidere le opzioni di trattamento dovrebbero essere tenute in considerazione le preferenze del paziente, le possibili complicanze correlate alle procedure e ai farmaci ed i costi dell'assistenza sanitaria. Nel processo decisionale condiviso con il paziente, il medico dovrebbe spiegare chiaramente che alcuni trattamenti possono alleviare la sintomatologia, mentre altri possono ridurre la probabilità di eventi ischemici.

4. TERAPIA DIRETTA DALLE LINEE GUIDA

4.1. Educazione del paziente, ottimizzazione dello stile di vita per il controllo dei fattori di rischio ed esercizio fisico

4.1.1. Educazione del paziente

Nei pazienti con SCC, l'educazione sui fattori di rischio e sulla gestione dei sintomi si associa ad un miglioramento delle conoscenze, dell'autogestione delle cure e dell'empowerment del paziente e può migliorare la QoL correlata alla salute[436]. Inoltre, l'educazione può favorire l'aderenza a lungo termine agli interventi sullo stile di vita[437,438]. I programmi educazionali – da soli o come componente essenziale dei programmi di gestione dell'assistenza multidisciplinare – promuovono la consapevolezza del paziente della propria condizione e il razionale degli interventi sullo stile di vita. Tuttavia, la consapevolezza dei fattori di rischio cardiovascolare attraverso la sola educazione potrebbe non essere sufficiente ai fini dell'adozione di un comportamento salutare[439]; pertanto, sono necessari programmi di autogestione delle cure in maniera che il paziente abbia un ruolo attivo nella gestione della sua condizione accettando il trattamento prescritto[440,441]. Le componenti dell'educazione del paziente comprendono i fattori di rischio (modificabili) in rapporto al rischio cardiovascolare individuale, in quanto la percezione del rischio è parte integrante delle più importanti teorie comportamentali sulla salute, che in ultimo portano alle modifiche delle abitudini[441,442].

Dovrebbero essere discusse le informazioni sui benefici conferiti dal controllo dei fattori di rischio sul rischio di recidive, sulla progressione della malattia, sulle complicanze e sulla sopravvivenza globale. La modalità, l'arco temporale e gli outcome utilizzati per la stima del rischio influiscono sulla percezione del paziente e dovrebbero essere presi in considerazione quando si progettano strumenti di comunicazione del rischio[443-445].

L'educazione a tempo indefinito per le informazioni incentrate sul paziente e l'apprendimento basato sui problemi è superiore alle informazioni trasmesse a domicilio nel migliorare il controllo dei fattori di rischio a lungo termine[438,444]. Per ulteriori indicazioni sull'educazione del paziente si rimanda alla Sezione 6.2.1.

4.1.2. Principali interventi sullo stile di vita per il controllo dei fattori di rischio

La riduzione del rischio di MCV a livello individuale inizia con un'informazione efficace sul rischio e sulla riduzione attesa

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

del rischio con il trattamento. Gli algoritmi per il calcolo del rischio sono disponibili per l'uso nella pratica clinica mediante strumenti interattivi online. L'uso dello Smart risk score (U-prevent.com) è consigliato dalla European Association of Preventive Cardiology per la stima del rischio nei pazienti con pregressa MCV[446]. In linea di massima, i pazienti devono essere consapevoli del loro rischio individuale e dei potenziali benefici derivanti dal trattamento di prevenzione e devono quindi essere coinvolti attivamente nella gestione della loro malattia. Gli obiettivi di trattamento vengono comunicati utilizzando un approccio incentrato sul paziente (Tabella 7).

Tabella 7. Consigli pratici per gli interventi e il counseling sullo stile di vita.

Argomento	Raccomandazioni e obiettivi terapeutici nei pazienti con SCC accertata
Counseling sullo stile di vita	
Vaccinazione	• Vaccinazione antinfluenzale, antipneumococcica e per altre infezioni diffuse, es. COVID-19
Qualità del sonno	• Trattare i disturbi respiratori del sonno
Attività sessuale	• Maschi e femmine: basso rischio per i pazienti stabili che non manifestano sintomi a livelli di attività bassi o moderati. • Maschi: gli inibitori della PDE-5 sono generalmente sicuri, ma non devono essere assunti in combinazione con nitrati a causa del rischio di ipotensione severa
Aspetti psicosociali	• Evitare stress psicosociali • Trattare la depressione e l'ansia con interventi psicologici e farmacologici
Ambiente/ inquinamento	• Evitare il fumo passivo • Ridurre il rumore ambientale • Evitare l'esposizione all'inquinamento atmosferico
Interventi sullo stile di vita per il controllo dei fattori di rischio	
Fumo e abuso di sostanze	• Utilizzare strategie farmacologiche e comportamentali per favorire la cessazione del fumo • Evitare l'uso di sigarette elettroniche • Astenersi dall'abuso di sostanze
Obesità e sovrappeso	• Conseguire e mantenere un peso corporeo sano (BMI 18.5-25 kg/m^2) • Ridurre il peso corporeo mediante assunzione calorica raccomandata e aumentando l'attività fisica o, in pazienti selezionati, mediante interventi farmacologici/chirurgici
Iperlipidemia	• Valori target di C-LDL <1.4 mmol/l (55 mg/dl) e una riduzione ≥50% rispetto ai livelli basali
Diabete	• HbA1c <7.0% (53 mmol/mol)
Ipertensione arteriosa	• PAS 120-129 mmHg a condizione che il trattamento antipertensivo sia ben tollerato
Alimentazione e consumo di alcool	• Limitare il consumo di alcool a meno di 100 g/settimana • Seguire un'alimentazione ricca di verdura, frutta e prodotti integrali (dieta mediterranea) • Limitare l'introito di grassi saturi a meno del 10% dell'apporto energetico totale
Attività fisica ed esercizio	• Praticare 30-60 min di attività fisica di moderata intensità per più di 5 giorni/ settimana • Ridurre la sedentarietà e praticare almeno dell'attività fisica leggera durante la giornata

BMI, indice di massa corporea; C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; COVID-19, malattia da coronavirus 2019; HbA1c, emoglobina glicata; PAS, pressione arteriosa sistolica; PDE-5, fosfodiesterasi-5; SCC, sindrome coronarica cronica.

4.1.2.1. Fumo e abuso di sostanze

Nei pazienti con SCC la cessazione del fumo migliora la prognosi, con una riduzione del rischio di morte prematura del 36% in coloro che smettono di fumare rispetto a quelli che continuano a fumare[447]. Le misure per promuovere la cessazione del fumo comprendono i consigli brevi, il counseling, gli interventi comportamentali e la terapia farmacologica[448,449]. I pazienti dovrebbero anche evitare il fumo passivo.

Nei fumatori che si dimostrano decisi a voler smettere di fumare dovrebbe essere preso in considerazione il supporto farmacologico per facilitare la cessazione del fumo. La terapia sostitutiva della nicotina, il bupropione o la vareniclina sono efficaci[450,451] e non comportano un aumento dei MACE[452].

L'uso delle sigarette elettroniche, in alternativa alle sigarette convenzionali, dovrebbe essere scoraggiato in quanto non sono esenti da possibili effetti nocivi[453]. I dispositivi più recenti contengono livelli di nicotina più elevati e nelle emissioni delle sigarette elettroniche vengono prodotte altre sostanze, come carbonili e particelle fini e ultrafini[454]. In alcuni studi è stato riportato che l'inalazione acuta del fumo delle sigarette elettroniche si associa ad alterazioni della funzione endoteliale vascolare[453,454]. Le sigarette elettroniche dovrebbero essere prese in considerazione unicamente per aiutare il paziente a smettere di fumare nel contesto di un programma formale di cessazione del fumo[453,455,456].

Diverse sostanze, come la cocaina, gli oppioidi e la marijuana, possono avere effetti sfavorevoli sul sistema cardiovascolare, nonché possono verosimilmente generare delle interazioni farmacologiche con la terapia medica cardiovascolare[457-459]. Lo screening con domanda a risposta singola circa l'uso di sostanze non salutari, validato nelle cure primarie, consente di identificare i soggetti che necessitano di counseling sugli effetti cardiovascolari avversi[460].

4.1.2.2. Gestione del peso corporeo

In uno studio di popolazione, il rischio "lifetime" di MCV incidente e la morbilità e mortalità cardiovascolare sono risultati più elevati nei soggetti in sovrappeso o obesi rispetto a quelli con normali valori di BMI (18.5-24.9 kg/m^2)[461].

Rispetto ai soggetti con BMI normale, negli uomini e nelle donne di mezza età è stato riportato un hazard ratio (HR)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

per MCV incidente, rispettivamente, di 1.21 [intervallo di confidenza (IC) 95% 1.14-1.28] e 1.32 (IC 95% 1.24-1.40) in quelli in sovrappeso (BMI 25.0-29.9 kg/m^2), di 1.67 (IC 95% 1.55-1.79) e 1.85 (IC 95% 172-1.99) in quelli con obesità (BMI 30.0-39.9 kg/m^2) e di 3.14 (IC 95% 2.48-3.97) e 2.53 (IC 95% 2.20-2.91) in quelli con obesità patologica (BMI ≥40.0 kg/m^2). L'obesità è risultata associata ad una durata di vita complessiva più breve e il sovrappeso è risultato associato con lo sviluppo di MCV in età precoce[461]. Nei soggetti con CAD, la perdita di peso intenzionale determina un rischio significativamente più basso di outcome clinici avversi[462] e ha effetti favorevoli sul controllo dei fattori di rischio e sulla QoL[463]. Per la gestione del peso corporeo si raccomanda una sana alimentazione con un apporto energetico limitato alla quantità necessaria per ottenere e mantenere un peso corporeo salutare (BMI 18.5-25 kg/m^2), in combinazione con una maggiore attività fisica[16]. In caso di mancato raggiungimento dei target di peso corporeo può essere preso in considerazione il trattamento farmacologico con agonisti recettoriali del glucagon-like peptide-1 (GLP-1) per ottenere un ulteriore calo ponderale (Sezione 4.3.4). Nello studio STEP 8 è stato osservato un significativo calo ponderale a 68 settimane in pazienti senza diabete in trattamento con semaglutide (variazione media di peso corporeo -15.8%; IC 95% da -17.6% a -13.9%) o liraglutide (variazione media di peso corporeo -6.4%; IC 95% da -8.2% a -4.6%) rispetto al gruppo placebo (-1.9%; IC 95% da -4.0% a 0.2%)[464]. Nello studio SELECT (Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People with Overweight or Obesity), in doppio cieco, controllato con placebo, è stata riportata una riduzione significativa dell'incidenza di morte cardiovascolare, IM o ictus (HR 0.80; IC 95% 0.72-0.90) in pazienti con pregressa MCV in sovrappeso o obesi ma senza diabete, trattati con semaglutide in somministrazione settimanale per via sottocutanea[465].

Nello studio SURMOUNT-1 (Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Participants Without Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight With Weight-Related Comorbidities: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial), condotto in soggetti adulti obesi senza diabete, è stato evidenziato a 72 settimane un beneficio dose-dipendente sul calo ponderale (variazione media di peso corporeo -20.9%; IC 95% da -21.8% a -19.9%) nel gruppo in trattamento con tirzepatide, un agonista del polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIP) e del recettore del GLP-1, rispetto al gruppo placebo[466]; un effetto del dosaggio successivamente confermato nello studio SURMOUNT-2[467]. In caso di obesità severa, la chirurgia bariatrica sembra essere un intervento sicuro ed efficace per ottenere un ulteriore calo ponderale nei pazienti con SCC[468].

I programmi di riabilitazione cardiaca dovrebbero comprendere specificatamente interventi per il calo ponderale nell'ottica di conseguire un peso corporeo salutare. Il valore incrementale degli interventi di telemedicina e farmacologici deve essere assolutamente preso in considerazione in prevenzione secondaria[469].

4.1.2.3. Alimentazione e alcool

Le abitudini alimentari influiscono sul rischio cardiovascolare, fondamentalmente attraverso alcuni fattori di rischio quali il profilo lipidico, la PA, il peso corporeo e il DM. Come indicato nelle linee guida ESC 2021 sulla prevenzione delle MCV nella pratica clinica, per ridurre il rischio di MCV si raccomanda di adottare il modello della dieta mediterranea o modello similare[16]. Il consumo di alcool dovrebbe essere limitato a <100 g/settimana o 15 g/die, in quanto ampie metanalisi di dati individuali hanno dimostrato che un introito di alcool >100 g/settimana si associa ad un rischio più elevato di mortalità per tutte le cause e per altre MCV[470]. In una recente analisi genetica è stato riportato che l'associazione causale tra un consumo di alcool moderato-basso e un minor rischio cardiovascolare è verosimilmente mediata da fattori confondenti dello stile di vita, mettendo quindi in discussione il ruolo cardioprotettivo precedentemente osservato di un basso consumo di alcool[471].

4.1.2.4. Salute mentale

Lo stress psicosociale, la depressione e l'ansia si associano ad un outcome cardiovascolare sfavorevole e fanno sì che i pazienti riescano meno facilmente a modificare il proprio stile di vita o ad aderire a un regime terapeutico. Pertanto, in prevenzione secondaria si raccomanda di valutare i fattori di rischio psicosociali[16]. Gli studi clinici hanno dimostrato che gli interventi psicologici (es. counseling e/o terapia cognitivo-comportamentale) e farmacologici hanno un effetto favorevole su depressione, ansia e stress, accompagnandosi in alcuni casi ad una riduzione della mortalità e degli eventi cardiaci rispetto al placebo (vedi Sezione 6.1.2)[472].

4.1.2.5. Attività fisica e sedentarietà

L'attività fisica determina una riduzione del rischio di numerosi outcome di salute avversi e dei livelli dei fattori di rischio in tutte le fasce di età e in entrambi i sessi, con un'associazione inversa tra attività fisica di moderata-vigorosa intensità e mortalità per tutte le cause, mortalità cardiovascolare e MCV aterosclerotica (ASCVD)[473]. La riduzione del rischio si osserva per qualsiasi quantità di attività fisica ed è massima nei soggetti meno attivi[474]. Per i soggetti adulti si raccomanda di praticare almeno 150-300 min/settimana di attività fisica di moderata intensità o 75-150 min/settimana di attività fisica di intensità vigorosa o una combinazione equivalente delle due nell'arco della settimana[473]. Livelli anche superiori di attività fisica conferiscono ulteriori benefici[475]. Nei soggetti che non sono in grado di raggiungere le quantità minime di esercizio deve essere incentivata la pratica dell'attività fisica, così come nei soggetti sedentari è raccomandato un graduale incremento dei livelli di attività fisica[476]. L'attività fisica può essere praticata in modo flessibile sia ogni giorno che limitatamente a determinati giorni. È stato dimostrato che i modelli di attività che soddisfano i livelli raccomandati di attività fisica, anche quando limitati a 1-2 sessioni alla settimana, si associano ad una riduzione della mortalità per tutte le cause (HR 0.66; IC 95% 0.62-0.72), della mortalità cardiovascolare (HR 0.60; IC 95% 0.52-0.69) e della mortalità per cancro (HR 0.83; IC 95% 0.73-0.94) rispetto all'inattività fisica[477]. Sessioni di allenamento anche inferiori ai 10 min sono associate ad un miglioramento dell'outcome.

Elevati livelli di sedentarietà comportano un aumento sia del rischio di sviluppare diverse patologie croniche maggiori sia della mortalità[479]. Nei soggetti adulti fisicamente inattivi, un'attività fisica lieve, anche di soli 15 min al giorno, si traduce verosimilmente in un beneficio[479].

4.1.3. Esercizio fisico

L'allenamento fisico, da solo o nel contesto di un programma di riabilitazione cardiaca multidisciplinare basato sull'e-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

sercizio, determina una riduzione delle ospedalizzazioni, degli eventi cardiovascolari avversi e della mortalità, nonché un miglioramento del profilo di rischio cardiovascolare nei pazienti con ASCVD[480-483]. Pertanto, l'esercizio fisico è una terapia che dovrebbe essere offerta a tutti i pazienti con SCC nel contesto della prevenzione secondaria[16].

L'attività fisica dovrebbe essere prescritta su base individuale secondo il modello FITT (frequenza, intensità, tempo, tipo) di allenamento aerobico e di resistenza[484].

Per l'allenamento aerobico (camminare, fare jogging, andare in bicicletta, nuotare, ecc.) si raccomanda di praticare attività fisica di moderata o moderata-alta intensità almeno 3 giorni alla settimana, meglio se 6-7 giorni alla settimana. L'intensità relativa è il livello di sforzo massimo (di picco) richiesto per svolgere un'attività espresso dal livello individuale di efficienza cardiorespiratoria (%VO_2 max), dalla percentuale della frequenza cardiaca massima (di picco) (%FC max) o dalle soglie ventilatorie (VT1 e VT2)[485]. Ad oggi, non esistono evidenze sufficienti per consigliare l'allenamento a intervalli ad alta intensità rispetto all'esercizio continuo di moderata intensità; tuttavia, l'ottimizzazione del dispendio energetico totale (aumentando l'intensità o la quantità totale di esercizio) si correla a maggiori benefici in termini di rischio cardiovascolare e forma fisica[486]. L'allenamento continuo di moderata intensità rappresenta la modalità di esercizio fisico aerobico maggiormente fattibile e costo-efficace nei pazienti con SCC, mentre l'allenamento a intervalli ad alta intensità può essere prescritto in pazienti selezionati per conseguire specifici target di intervento (es. per aumentare il VO_2 di picco)[485].

L'allenamento di resistenza combinato con l'attività fisica aerobica si associa ad un minor rischio di eventi cardiovascolari totali e di morte per tutte le cause[16]. Si consiglia di eseguire 1-3 serie di 8-12 ripetizioni ad un'intensità compresa tra il 60% e l'80% del carico massimale per una singola ripetizione, da programmare almeno 2 giorni alla settimana prevedendo 8-10 esercizi diversi mirati ad impegnare i principali gruppi muscolari[16,484].

L'esercizio fisico è controindicato nei pazienti con angina refrattaria/instabile o con altre condizioni cardiovascolari ad alto rischio (es. aritmia di alto grado, riacutizzazione di SC, dilatazione aortica severa, tromboembolia in atto), così come è controindicato in presenza di condizioni non cardiache instabili (es. infezione in atto, diabete non controllato, cancro allo stadio terminale, riacutizzazione di broncopneumopatia cronica ostruttiva). È fondamentale attenersi al regime di esercizio prescritto. Secondo un'analisi di meta-regressione, nessuna componente dell'esercizio costituisce un fattore predittivo di mortalità, ma nei pazienti post-riabilitazione cardiaca con il tasso di aderenza più alto è stata osservata la riduzione più elevata della mortalità totale e cardiovascolare[487]. Inoltre, si raccomanda di non interrompere la terapia con esercizio fisico (riabilitazione cardiaca di fase III) in quanto la sua prosecuzione consente di preservare/aumentare la capacità funzionale, la QoL ed i livelli di attività fisica.

Allo scopo di favorire l'aderenza a lungo termine, si raccomanda di adottare un processo decisionale condiviso e di prescrivere un'attività fisica personalizzata che tenga conto delle preferenze (autoselezione del tipo di allenamento) e delle capacità (età, malattie concomitanti, abitudini lavorative e ricreazionali, impedimenti logistici) del paziente[489]. Inoltre, le applicazioni per smartphone[490] e i dispositivi indossabili per la misurazione dell'attività[491] possono agevolare l'aderenza a lungo termine ai target di attività fisica e alla terapia con esercizio fisico (vedi Sezione 6.2.1.3)[492].

I programmi riabilitativi domiciliari con o senza telemonitoraggio sembrano essere potenzialmente efficaci nell'incrementare la partecipazione dei pazienti e sembrano altrettanto efficaci di quelli effettuati presso un centro specialistico[493]. Gli interventi di telemedicina, che risultano più efficaci rispetto all'assenza di un qualsiasi intervento, possono essere eseguiti ad integrazione dei programmi di riabilitazione cardiaca convenzionale[494,495]. Inoltre, il rilascio dell'assistenza sanitaria mediante l'uso di dispositivi mobili (mHealth) può essere altrettanto efficace del programma riabilitativo tradizionale presso un centro specialistico, determinando un significativo miglioramento della QoL correlata alla salute[496].

Alcuni studi monocentrici di piccole dimensioni condotti in pazienti con INOCA hanno dimostrato che l'allenamento fisico è fattibile e si associa ad un miglioramento della funzione cardiorespiratoria e della QoL[497]. Sono necessari studi più ampi per stabilire i protocolli riabilitativi ottimali ed i benefici a lungo termine.

Tabella 15 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la riduzione del rischio cardiovascolare, le modifiche dello stile di vita e gli interventi di esercizio fisico nei pazienti con sindrome coronarica cronica (Tabella 15 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Si raccomanda di discutere con il paziente del rischio di MCV e dei benefici del trattamento tenendo conto delle sue esigenze personali[16].	I	C
Si raccomanda di adottare un approccio comportamentale multidisciplinare per aiutare i pazienti a conseguire uno stile di vita salutare, oltre ad una terapia farmacologica appropriata[484,498-503].	I	A
Si raccomanda di implementare programmi multidisciplinari di esercizio fisico per migliorare il profilo di rischio cardiovascolare e ridurre la mortalità cardiovascolare[480-482].	I	A
Si raccomanda di praticare attività fisica aerobica di moderata intensità per almeno 150-300 min a settimana o di intensità vigorosa per 75-150 min alla settimana e di ridurre la sedentarietà[16,473,478,479].	I	B
La riabilitazione cardiaca domiciliare e gli interventi di "mobile health" dovrebbero essere presi in considerazione per aumentare l'aderenza a lungo termine a comportamenti salutari e ridurre il rischio di ospedalizzazioni o di eventi cardiaci[480,493,494].	IIa	B

MCV, malattia cardiovascolare.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

4.2. Terapia antianginosa/anti-ischemica

4.2.1. Strategia generale

Nei pazienti con SCC, la terapia medica antianginosa è mirata a conseguire il controllo dei sintomi, ma allo stesso tempo occorre accertarsi che sia ben tollerata verificando anche l'a-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

derenza del paziente. Nel selezionare la terapia è necessario tenere in considerazione alcuni fattori. In primo luogo, non esistono evidenze solide derivate da un confronto diretto che un farmaco antianginoso sia più efficace di un altro nel migliorare i sintomi[504,505], così come non sono stati condotti ampi studi che abbiano confrontato gli storici farmaci approvati per primi per il trattamento dell'angina [beta-bloccanti e calcio-antagonisti (CCB)] con i più recenti farmaci anti-ischemici (ivabradina, nicorandil, ranolazina, trimetazidina)[504,506]; questi ultimi sono stati testati in studi di più piccole dimensioni che ne hanno valutato la non inferiorità rispetto ai beta-bloccanti[507] o ai CCB[508] e in uno studio più ampio come terapia aggiuntiva al trattamento con beta-bloccanti e/o CCB[508,509]. Inoltre, non esistono evidenze che dimostrino che l'impiego dei farmaci antianginosi possa determinare un miglioramento dell'outcome cardiovascolare a lungo termine, fatta eccezione per i beta-bloccanti quando somministrati entro 1 anno da un evento di IM acuto[510]. In secondo luogo, numerosi pazienti necessitano della combinazione di farmaci anti-ischemici per conseguire un adeguato controllo dei sintomi[511]. Non è chiaro se la terapia di combinazione iniziale con due farmaci antianginosi sia preferibile alla monoterapia, o quale combinazione di classi di farmaci antianginosi sia da prediligere rispetto ad altre per migliorare i sintomi dell'angina. In terzo luogo, in un determinato paziente, i sintomi di ischemia miocardica e angina possono essere dovuti a diversi meccanismi fisiopatologici sottostanti, sia isolati che concomitanti[6,512], quali ostruzione delle arterie coronarie epicardiche, vasospasmo e disfunzione endoteliale/microvascolare. In base ai relativi meccanismi d'azione, nei pazienti con ischemia miocardica dovuta prevalentemente ad ostruzione coronarica, vasospasmo o disfunzione microvascolare possono essere preferibili diverse classi di farmaci antianginosi (come terapia iniziale o come parte della terapia di combinazione)[513].

L'attuale paradigma empirico per la selezione della terapia medica antianginosa consiste in un approccio gerarchico e graduale che prevede l'impiego di farmaci di prima scelta (beta-bloccanti, CCB) e di seconda scelta (nitrati a lunga durata d'azione, nicorandil, ranolazina, ivabradina, trimetazidina)[1,514]. La task force tiene a sottolineare che nelle SCC la terapia medica per il controllo dei sintomi dovrebbe essere adattata in ogni paziente in base al profilo emodinamico (PA, frequenza cardiaca), alla presenza di comorbilità (in particolare SC), all'uso concomitante di altri farmaci che potrebbero comportare delle interazioni farmacologiche e alle preferenze, tenendo conto anche dei meccanismi fisiopatologici dell'ischemia miocardica in ciascun paziente, nonché della disponibilità locale dei diversi farmaci[515,516]. Per molti pazienti con SCC, la terapia farmacologica iniziale dovrebbe prevedere un beta-bloccante e/o un CCB. Altri farmaci antianginosi (nitrati a lunga durata d'azione, ivabradina, nicorandil, ranolazina, trimetazidina) possono essere aggiunti alla terapia con beta-bloccante e/o CCB, o come parte della terapia di combinazione iniziale in pazienti adeguatamente selezionati (Figura 9).

Indipendentemente dalla strategia iniziale dovrebbe essere rivalutata la risposta alla terapia antianginosa iniziale modificando il trattamento in caso di mancato conseguimento di un adeguato controllo dell'angina o di scarsa tolleranza alla terapia iniziale.

Per una disamina degli agenti antianginosi che possono essere utilizzati per la terapia medico delle SCC si rimanda al materiale supplementare online.

4.2.2. Betabloccanti

I beta-bloccanti possono essere utilizzati per alleviare i sintomi anginosi o per migliorare la prognosi in alcuni pazienti con SCC. Qualora vengano utilizzati a scopo antianginoso bisognerebbe mirare ad una riduzione della frequenza cardiaca a riposo a valori di 55-60 b/min[517,518].

Oltre a migliorare i sintomi, il beneficio clinico dei beta-bloccanti nei pazienti con CAD senza pregresso IM e con normali valori di FEVS è in gran parte sconosciuto non essendo disponibili evidenze derivate da RCT. I principali risultati di alcuni studi osservazionali su questo aspetto sono riassunti nel materiale supplementare online.

Il beneficio clinico dei beta-bloccanti nei pazienti post-SCA con FEVS ridotta è documentato da solide evidenze[519-521], ma non esistono RCT di ampie dimensioni a supporto della prescrizione di beta-bloccanti dopo SCA non complicata nei pazienti con FEVS >40%[522]. Le evidenze derivate da studi osservazionali e metanalisi sono contrastanti (alcuni riportano un'associazione dei beta-bloccanti con un miglior outcome clinico che tuttavia non è stata confermata da altri)[521,523-526]. Solamente due studi in aperto hanno valutato l'efficacia dei beta-bloccanti nei pazienti post-IM (NCT03278509 e NCT01155635), sebbene entrambi non fossero dotati di sufficiente potenza statistica per giungere a solide conclusioni[527]. Per chiarire ulteriormente il beneficio dei beta-bloccanti in questo scenario clinico, sono attualmente in corso tre RCT europei pragmatici, prospettici e su larga scala nei quali sono stati arruolati pazienti post-SCA con FEVS preservata randomizzati a trattamento con beta-bloccanti o a terapia di controllo[522,528-530].

La durata della terapia beta-bloccante nel lungo termine è oggetto di dibattito, specialmente nei pazienti con pregresso IM e FEVS preservata[531]. Le evidenze derivate dagli RCT che hanno valutato il trattamento con beta-bloccanti sono circoscritte a follow-up della durata di qualche anno, laddove spesso i pazienti proseguono la terapia fino all'età avanzata[531]. Da questo punto di vista, anche i dati osservazionali sono contrastanti. In uno studio è stato riportato che il beneficio clinico dei beta-bloccanti potrebbe limitarsi al primo anno dopo l'evento indice, dimostrando che l'interruzione della terapia dopo 1 anno non si associava ad una maggiore mortalità a 5 anni[532]. Al contrario, in uno studio svedese con follow-up iniziato dopo 1 anno dall'episodio di SCA, non è stata osservata alcuna associazione tra l'uso della terapia beta-bloccante e un composito di morte per tutte le cause, IM, rivascolarizzazione non programmata o ospedalizzazione per SC[533]. In un altro studio, l'interruzione del trattamento con beta-bloccanti dopo 1 anno dall'IM acuto è risultata associata ad un aumentato rischio di morte o riospedalizzazione per SCA, ma non di morte per tutte le cause[534]. L'impatto della sospensione della terapia beta-bloccante 6-12 mesi dopo una SCA priva di complicanze in pazienti con FEVS ≥40% è in corso di valutazione in due RCT di ampie dimensioni (NCT03498066, NCT04769362)[535].

4.2.3. Terapia di combinazione

Nei pazienti con SCC, i farmaci antianginosi hanno lo scopo di garantire un adeguato controllo dei sintomi anginosi, in parte indipendentemente dal loro effetto o dalla mancanza di effetto sul rischio di MACE. È ragionevole iniziare con una monoterapia, prevedendo successivamente la combinazione di farmaci antianginosi in caso di inadeguato sollievo dei sintomi. In questo contesto, l'approccio empirico che consiste

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

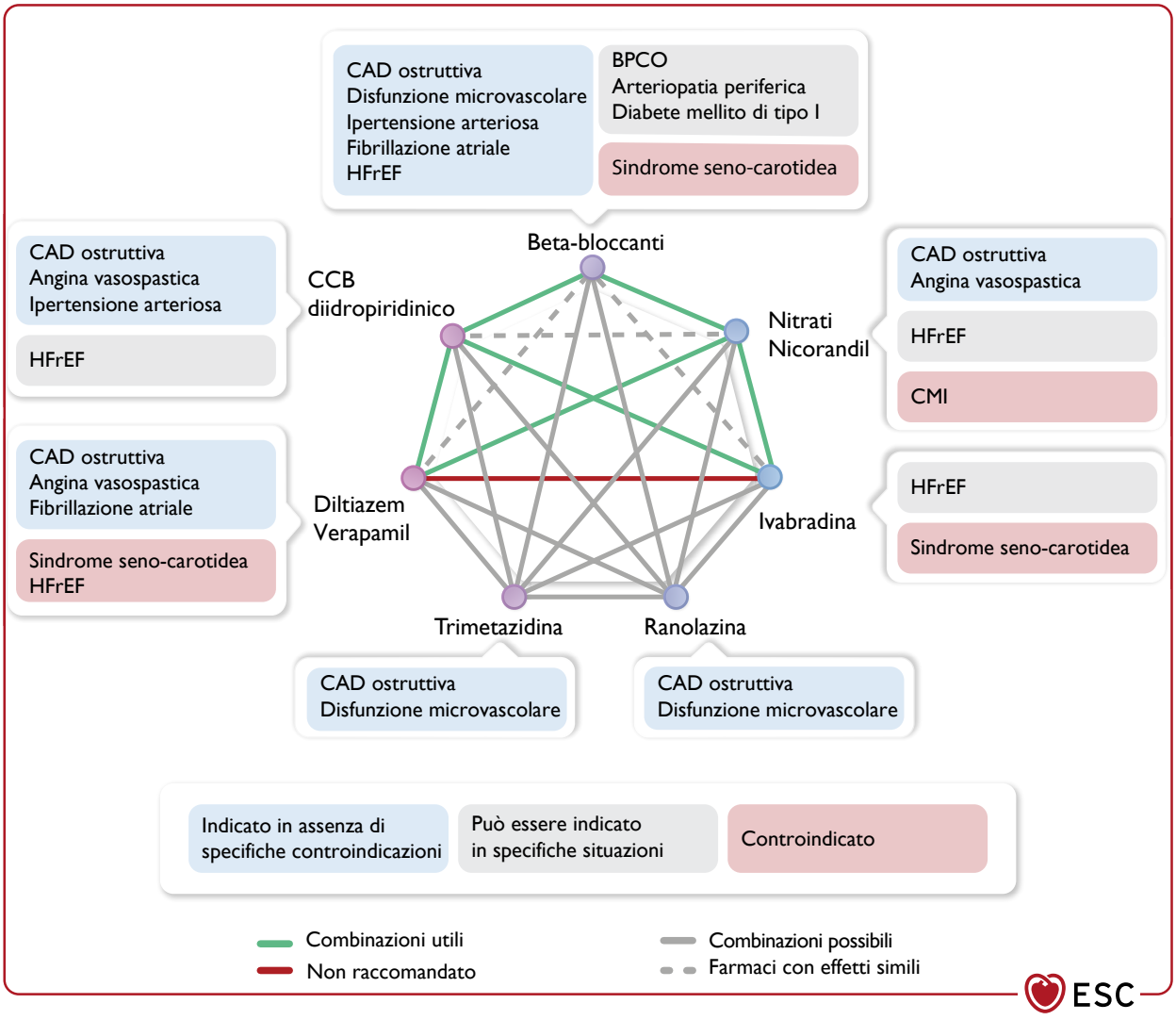

Figura 9. Possibili combinazioni di farmaci antianginosi.
BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; CAD, malattia coronarica; CCB, calcio-antagonista; CMI, cardiomiopatia ipertrofica; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta.
Lo schema mostra le combinazioni utili (linee verdi), non raccomandate (linee rosse) o possibili (linee grigie continue) ed i farmaci con effetti simili (linee grigie tratteggiate) che possono essere utilizzate in associazione in particolari situazioni: HFrEF (ivabradina e beta-bloccante), fibrillazione atriale (diltiazem/verapamil e beta-bloccante), angina vasospastica (CCB diidropiridinico e nitrati).
Modificata da Davies et al.[555]

nell'iniziare il trattamento con un beta-bloccante può essere raccomandato in molti pazienti con SCC, a meno che non sussistano controindicazioni o non siano più adatti altri farmaci (es. in pazienti con ridotti valori di frequenza cardiaca e/o PA). Qualora si renda necessaria una combinazione di farmaci antianginosi, la scelta dei farmaci più appropriati dovrebbe essere individualizzata e determinata in base al profilo emodinamico, alle comorbilità e alla tollerabilità. La combinazione di un beta-bloccante con un CCB diidropiridinico è appropriata per la maggior parte dei pazienti, mentre l'aggiunta di altri farmaci antianginosi (nitrati a lunga durata d'azione, ranolazina, nicorandil, trimetazidina o ivabradina in pazienti con disfunzione sistolica VS) può essere presa in considerazione quando il trattamento con un beta-bloccante e/o un CCB è controindicato o scarsamente tollerato, o quando i sintomi di angina non sono adeguatamente controllati.

Occorre inoltre tenere presente quanto segue: (a) i beta-bloccanti non sono indicati in presenza di sindrome seno-carotidea o di disturbi della conduzione atrioventricolare[554] e devono essere utilizzati con cautela nei pazienti con PAD e broncopneumopatia cronica ostruttiva; (b) i CCB devono essere utilizzati con cautela nei pazienti con SC con frazione di eiezione ridotta (HFrEF)[526]; (c) l'ivabradina non deve essere somministrata in combinazione con CCB non diidropiridinici (verapamil o diltiazem); e (d) la ranolazina e la trimetazidina rappresentano delle opzioni ragionevoli come parte della terapia di combinazione antianginosa nei pazienti con ridotti valori di frequenza cardiaca e/o PA.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Tabella 16 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia antianginosa nei pazienti con sindrome coronarica cronica (Tabella 16 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Strategia generale		
Si raccomanda di scegliere il farmaco antianginoso in base alle caratteristiche del paziente, alle comorbilità, ad eventuali terapie concomitanti, alla tollerabilità al trattamento e alla fisiopatologia sottostante dell'angina, tenendo conto anche della disponibilità locale e dei costi di ciascun farmaco.	I	C
Scelta della terapia antianginosa		
I nitrati a breve durata d'azione sono raccomandati per il sollievo immediato dell'angina[536,537].	I	B
Nella maggior parte dei pazienti con SCC è raccomandato il trattamento iniziale con beta-bloccanti e/o CCB per il controllo della frequenza cardiaca e dei sintomi[c 518,538].	I	B
Qualora il trattamento iniziale con solo beta-bloccante o CCB non sia efficace nel controllare i sintomi anginosi, in assenza di controindicazioni dovrebbe essere presa in considerazione la combinazione di un beta-bloccante con un CCB DHP[505,538,539].	IIa	B
I nitrati a lunga durata d'azione o la ranolazina dovrebbero essere presi in considerazione come terapia aggiuntiva nei pazienti trattati con beta-bloccanti e/o CCB con un controllo inadeguato dei sintomi, o come parte del trattamento iniziale in pazienti adeguatamente selezionati[d 513,540].	IIa	B
In caso di prescrizione di nitrati a lunga durata d'azione dovrebbe essere preso in considerazione un intervallo di sospensione da nitrati o a basso contenuto di nitrati per ridurne la tolleranza[540].	IIa	B
L'ivabradina dovrebbe essere presa in considerazione come terapia antianginosa aggiuntiva nei pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra (FEVS <40%) e inadeguato controllo dei sintomi, o come parte della terapia iniziale in pazienti adeguatamente selezionati[541,542].	IIa	B
Il nicorandil e la trimetazidina possono essere presi in considerazione come terapia aggiuntiva nei pazienti trattati con beta-bloccanti e/o CCB con inadeguato controllo dei sintomi, o come parte del trattamento iniziale in pazienti adeguatamente selezionati[543-550].	IIb	B
L'ivabradina non è raccomandata come terapia aggiuntiva in pazienti con SCC, FEVS >40% e senza evidenza clinica di insufficienza cardiaca[509].	III	B
La combinazione di ivabradina con CCB non DHP o con altri forti inibitori del CYP3A4 non è raccomandata[551].	III	B
I nitrati non sono raccomandati nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica o in co-somministrazione con inibitori della fosfodiesterasi[552,553].	III	B

CCB, calcio-antagonista; CYP3A4, citocromo P450 3A4; DHP, diidropiridinico; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; SCC, sindrome coronarica cronica.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.
[c]Questi farmaci devono essere somministrati con cautela o possono essere controindicati in alcuni pazienti con ridotti valori pressori (beta-bloccanti e CCB DHP), diabete mellito (beta-bloccanti), disturbi della conduzione atrioventricolare (beta-bloccanti e CCB non DHP), broncopneumopatia cronica ostruttiva (beta-bloccanti non cardioselettivi).
[d]Per la terapia iniziale prendere in considerazione: ivabradina, nicorandil, nitrati a lunga durata d'azione, ranolazina o trimetazidina nei pazienti con intolleranza o controindicazioni ai beta-bloccanti e/o CCB; trimetazidina e ranolazina nei pazienti con angina microvascolare; nicorandil o nitrati nei pazienti con spasmo coronarico. I farmaci sono elencati in ordine alfabetico.

4.3. Terapia farmacologica per la prevenzione degli eventi

La prevenzione degli eventi ischemici coronarici è mirata a ridurre il rischio di occlusione coronarica con successivo sviluppo di SCA. Le terapie farmacologiche per la prevenzione degli eventi sono costituite da agenti antitrombotici, ipolipemizzanti, inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA), antinfiammatori e farmaci ad azione metabolica.

4.3.1. Farmaci antitrombotici

Il trattamento antitrombotico standard dei pazienti con CAD aterosclerotica epicardica consiste nella singola terapia antiaggregante piastrinica (SAPT), tipicamente con aspirina. Nei pazienti con SCA o post-PCI, il trattamento standard è rappresentato dalla duplice terapia antiaggregante piastrinica (DAPT) con aspirina e un inibitore orale del recettore $P2Y_{12}$, per una durata di 12 mesi post-SCA (con o senza PCI)[65] o di 6 mesi dopo SCC-PCI[1,556]. Pertanto, nei pazienti con SCA o SCC-PCI, ad un certo punto la DAPT viene generalmente sostituita dalla SAPT. In alcuni recenti studi è stata valutata una DAPT di durata più breve e il trattamento con un inibitore del recettore $P2Y_{12}$ in monoterapia post-PCI per ridurre il rischio di sanguinamento. Di contro, nei pazienti con SCC che presentano un rischio ischemico persistentemente elevato e un basso rischio di sanguinamento, deve essere presa in considerazione una terapia antitrombotica intensiva prolungata. In definitiva, la scelta e la durata dei regimi antitrombotici dipendono in gran parte dal delicato equilibrio tra il rischio ischemico e il rischio emorragico di ciascun paziente.

I meccanismi d'azione dei farmaci antitrombotici di più comune utilizzo nei pazienti con SCC sono illustrati nella Figura 10.

4.3.1.1. Farmaci antiaggreganti piastrinici

Per i dettagli sui farmaci antiaggreganti piastrinici si rimanda alla Tabella S1 del materiale supplementare online.

4.3.1.1.1. Monoterapia con aspirina. L'aspirina a basse dosi (75-100 mg/die) è il farmaco tradizionale da prediligere nei pazienti con SCC, con o senza pregresso IM[557,558]. In una

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

metanalisi di dati individuali di studi di prevenzione secondaria (43 000 pazienti-anno), l'aspirina rispetto al trattamento senza aspirina ha determinato una riduzione significativa del rischio combinato di IM non fatale, ictus ischemico non fatale o morte per cause vascolari [dall'8.2% al 6.7%/anno (p<0.0001), con una riduzione del rischio relativo (RR) rispettivamente del 31%, 22% e 9%], che si è tradotta in 15 eventi vascolari severi fatali e non fatali in meno ogni 1000 pazienti trattati per 1 anno[558]. La randomizzazione ad aspirina ha comportato un aumento dell'incidenza di sanguinamenti gastrointestinali (GI) ed extracranici maggiori (dallo 0.07% allo 0.10%/anno, p<0.0001), con un aumento non significativo dell'incidenza di ictus emorragico ma una riduzione di circa un quinto dell'incidenza di ictus totale (dal 2.54% al 2.08%/anno, p=0.002) e degli eventi coronarici (dal 5.3% al 4.3%/anno, p<0.0001). Pertanto, per la prevenzione secondaria, la riduzione degli eventi ischemici con aspirina è superiore a quella degli eventi emorragici severi[557,558]. Non esistono evidenze a supporto di un diverso effetto dell'aspirina nelle donne e negli uomini[558,559]. L'aspirina somministrata alla dose di 75-100 mg/die sembra essere altrettanto efficace di dosi più elevate per il trattamento a lungo termine[558-561].

4.3.1.1.2. Monoterapia con inibitore orale del recettore $P2Y_{12}$

4.3.1.1.2.1. Clopidogrel in monoterapia. Oltre all'inibizione della via della cicloossigenasi-1 con aspirina, anche il recettore piastrinico $P2Y_{12}$ svolge un ruolo fondamentale nella formazione di trombi arteriosi, alla cui inattivazione contribuiscono tre inibitori piastrinici orali: clopidogrel, prasugrel e ticagrelor. La relativa efficacia e sicurezza del clopidogrel rispetto all'aspirina per la prevenzione secondaria nei pazienti con SCC sono state valutate in molteplici studi randomizzati che complessivamente hanno coinvolto oltre 29 000 pazienti-anno[562,563].

Nella popolazione di 19 185 pazienti con pregresso IM (negli ultimi 35 giorni), ictus (negli ultimi 6 mesi) o PAD dello studio CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events), ad un follow-up medio di 1.9 anni è stato osservato un leggero beneficio in termini di eventi ischemici (riduzione del RR dell'8.7%) nei pazienti randomizzati a clopidogrel 75 mg/die vs aspirina 325 mg/die[564].

Il recente studio sudcoreano, in aperto, di non inferiorità HOST-EXAM (Harmonizing Optimal Strategy for Treatment of Coronary Artery Stenosis-EXtended Antiplatelet Monotherapy) ha confrontato il trattamento con clopidogrel vs aspirina a basse dosi in 5530 pazienti dopo 6-18 mesi di DAPT senza eventi post-PCI (72% con SCA, 28% con SCC)[565]. Rispetto all'aspirina, ad un follow-up di 2 anni, il clopidogrel ha determinato una riduzione dell'endpoint composito di morte per tutte le cause, IM non fatale, ospedalizzazione per SCA, ictus e sanguinamento BARC (Bleeding Academic Research Consortium) ≥3 dal 7.7% al 5.7%; questi risultati sono stati confermati a 5.8 anni ad un'analisi post-hoc, per protocollo, post-trial[566].

Una recentissima metanalisi di dati individuali che ha incluso 7 studi per un totale di 24 325 pazienti (con recente con SCA, post-BPAC o SCC iniziale) randomizzati a monoterapia con aspirina (n=12 147) o con inibitore del recettore $P2Y_{12}$ [clopidogrel in 7545 (62.0%), ticagrelor in 4633 (38.0%)] e seguiti per 6-36 mesi[562], gli inibitori del recettore $P2Y_{12}$ hanno determinato una riduzione dell'outcome ischemico combinato di morte cardiovascolare, IM e ictus rispetto all'aspirina (alla dose di 100 o 325 mg/die), per effetto prevalentemente di una riduzione dell'incidenza di infarto. Il rischio di sanguinamento maggiore è risultato simile, mentre i sanguinamenti GI e l'ictus emorragico si sono verificati meno frequentemente nei pazienti trattati con inibitore del recettore $P2Y_{12}$. L'effetto del trattamento è stato coerente nei sottogruppi prespecificati (SCA o SCC) e per tipo di inibitore del recettore $P2Y_{12}$[562].

L'insieme di queste evidenze depone a supporto della monoterapia con clopidogrel come alternativa efficace e sicura alla monoterapia con aspirina per la prevenzione secondaria a lungo termine nei pazienti con SCC.

4.3.1.1.2.2. Monoterapia con ticagrelor. Il ticagrelor è più efficace del clopidogrel e fornisce un'inibizione piastrinica meno variabile[567,568], anche se la sua assunzione sembrerebbe comportare un maggior rischio di sanguinamento[569]. Ticagrelor in monoterapia è stato confrontato con aspirina in monoterapia per la prevenzione secondaria in pazienti con SCC trattati con PCI.

Nell'RCT GLOBAL LEADERS [Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomized superiority trial][570] condotto in 15 968 pazienti (53% con SCC iniziale), la monoterapia con ticagrelor non si è dimostrata superiore al trattamento standard in termini di sopravvivenza o IM con onda Q[570]. Ad un'analisi prespecificata complementare degli outcome aggiudicati in modo indipendente in 7585 pazienti, non è stata osservata una non inferiorità tra le due strategie relativamente agli eventi ischemici, né alcuna differenza nei sanguinamenti maggiori BARC[571]. Nell'analisi "landmark" post-hoc di questo studio, condotta in 11 121 pazienti senza eventi a 1 anno (53% con SCC all'inizio dello studio, 47% transitati da SCA a SCC) è stata evidenziata una riduzione degli eventi ischemici a fronte tuttavia di un aumento dei sanguinamenti maggiori BARC 3 e 5 nei pazienti in monoterapia con ticagrelor vs aspirina a 2 anni post-PCI[572].

Nello studio TWILIGHT (Ticagrelor with Aspirin or Alone in High-Risk Patients after Coronary Intervention) in doppio cieco, di non inferiorità, condotto in 7119 pazienti (35% con SCC, 65% con SCA senza sopraslivellamento del tratto ST) sottoposti a PCI con caratteristiche di alto rischio (definite da CAD multivasale, lunghezza dello stent >30 mm, lesioni trombotiche, biforcazione trattata con due stent, malattia ostruttiva del tronco comune e della LAD prossimale o lesioni calcifiche trattate con aterectomia) e senza eventi dopo 3 mesi di DAPT con ticagrelor post-PCI, la monoterapia con ticagrelor 90 mg due volte al giorno (bid) rispetto alla DAPT con ticagrelor per ulteriori 12 mesi ha determinato una significativa riduzione dell'endpoint primario costituito da sanguinamenti clinicamente rilevanti (BARC 2, 3 e 5 o BARC 3 e 5), senza alcun aumento significativo del composito di morte per ogni causa, IM o ictus (3.9% in entrambi i gruppi)[573].

I dati degli studi sopraripportati[570-573] e di alcune metanalisi[562,563,574] indicano che la monoterapia con ticagrelor può verosimilmente rappresentare un'opzione in pazienti selezionati con SCC o post-SCA stabilizzati sottoposti a PCI. Tuttavia, l'insieme delle evidenze è comunque meno solido rispetto alle altre strategie antitrombotiche raccomandate. Inoltre, restano da chiarire il timing e la durata ottimali (la durata più lunga valutata è stata di 23 mesi). Solamente il regime di 90 mg bid è stato testato in monoterapia[573,575]. I dati sulla monoterapia

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

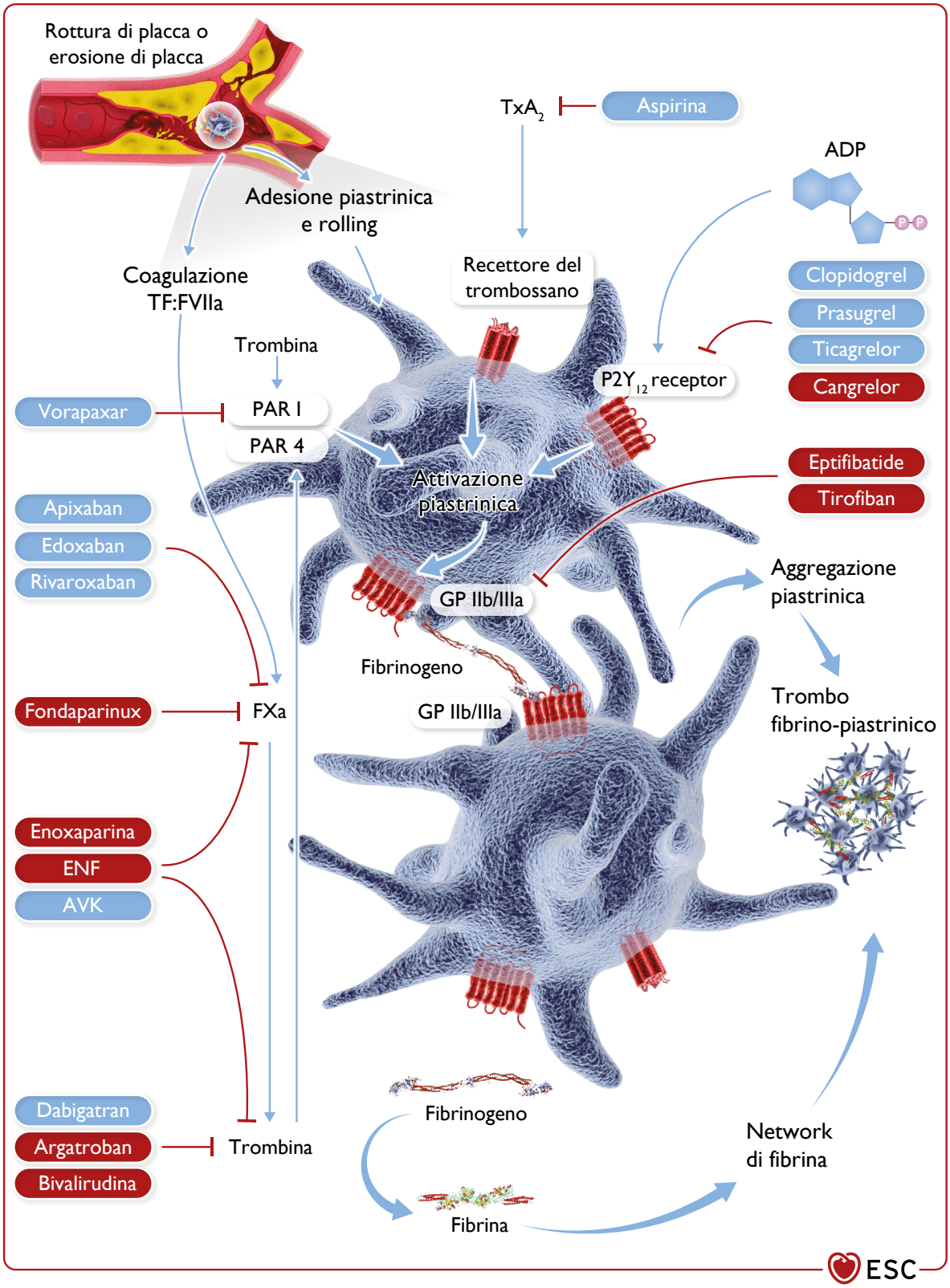

Figura 10. Farmaci antitrombotici per il trattamento delle sindromi coronariche croniche: target farmacologici.
ADP, adenosina difosfato, AVK, antagonista della vitamina K; ENF, eparina non frazionata; FVIIa, fattore VII attivato; FXa, fattore X attivato; GP, glicoproteina; PAR, recettore attivato dalle proteasi; TF, fattore tissutale; TxA_2, trombossano A_2.
I farmaci a somministrazione orale sono indicati con lo sfondo azzurro, quelli somministrati per via parenterale con lo sfondo rosso. L'aspirina previene la formazione di TxA_2 mediante acetilazione della ciclossigenasi-1 piastrinica.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

con prasugrel nei pazienti con SCC sono limitati ad uno studio in aperto, a braccio singolo con 3 mesi di follow-up[576].

In sintesi, per la prevenzione secondaria a lungo termine nei pazienti con SCC che non hanno un'indicazione alla terapia anticoagulante orale (TAO), è generalmente raccomandato il trattamento con aspirina o, in alternativa, la monoterapia con clopidogrel. In pazienti selezionati ad alto rischio ischemico ma non ad alto rischio emorragico (HBR) può essere presa in considerazione la monoterapia con ticagrelor [al momento della stesura di questo documento tale opzione non è prevista dalla European Medicines Agency (EMA) (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/brilique)] con un livello di evidenza inferiore rispetto all'aspirina o al clopidogrel (Figura 11). Per i dettagli sulla farmacologia degli agenti antiaggreganti piastrinici[567,577-582] e sulle evidenze derivate dai trial randomizzati (compresi i limiti degli studi) si rimanda alla Tabella S1 e alle tabelle delle evidenze del materiale supplementare online.

4.3.1.1.3. Duplice terapia antiaggregante piastrinica dopo procedura coronarica percutanea. Dopo PCI per SCC, al fine di ridurre il rischio di trombosi dello stent e di IM si raccomanda la DAPT con aspirina e clopidogrel piuttosto che l'aspirina in monoterapia[556]. A parte alcune eccezioni, sulla base dei risultati dello studio ALPHEUS (Assessment of Loading with the $P2Y_{12}$ Inhibitor Ticagrelor or Clopidogrel to Halt Ischemic Events in Patients Undergoing Elective Coronary Stenting) condotto in 1883 pazienti con follow-up a 30 giorni, non vi è alcun motivo di sostituire il clopidogrel con il ticagrelor, essendo stato dimostrato che il ticagrelor non determina una riduzione dell'incidenza di IM correlato alla PCI o di danno miocardico maggiore e si associa ad un incremento significativo dei sanguinamenti minori rispetto al clopidogrel[583].

Nello studio THEMIS (The Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in diabEtes Mellitus patients Intervention Study), che ha incluso 19 220 pazienti con SCC di età ≥50 anni, con DM di tipo 2 e senza pregresso IM o ictus (58% con pregressa PCI), ad un follow-up mediano di 40 mesi il trattamento con ticagrelor più aspirina a basse dosi ha determinato solo una riduzione marginale degli eventi ischemici rispetto al placebo più aspirina ed ha comportato un aumento dei sanguinamenti maggiori, compresa l'emorragia intracranica[584].

Nei pazienti con SCC sottoposti a PCI è raccomandata la DAPT per una durata predefinita di 6 mesi[556]. Tuttavia, numerosi RCT hanno valutato una DAPT più breve (1 o 3 mesi) per ridurre il rischio di sanguinamento[570,573,585-588] e l'insieme delle evidenze mostra in effetti una minore incidenza di sanguinamenti – per lo più sanguinamenti minori – senza un aumento degli eventi ischemici, stando ad indicare che una durata più breve della DAPT di 1-3 mesi post-PCI può giovare ai pazienti con SCC che non sono ad alto rischio ischemico ma presentano un HBR.

Questo concetto è stato valutato nello studio MASTER-DAPT (Management of High Bleeding Patients Post Bioreresorbable Polymer Coated Stent Implantation with an Abbreviated versus Standard DAPT Regimen), che ha randomizzato 4579 pazienti sottoposti a PCI (50% con SCC) ad HBR dopo 1 mese di DAPT senza eventi alla sospensione immediata o alla prosecuzione della DAPT per almeno altri 2 mesi[587]. Dopo 335 giorni, l'interruzione della DAPT non si è dimostrata inferiore in termini di eventi ischemici rispetto ad una durata standard della DAPT, ma è stata osservata una riduzione dei sanguinamenti maggiori o non maggiori ma clinicamente rilevanti[587].

In una metanalisi che ha incluso 11 RCT per un totale di 9006 pazienti (42% con SCC) ad HBR [definito da un PRECISE-DAPT (PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual AntiPlatelet Therapy) score >25 o secondo i criteri dell'Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (ARC-HBR) elencati nella Tabella S2 del materiale supplementare online][589-591], a 12 mesi di follow-up una DAPT abbreviata di 1-3 mesi ha determinato una riduzione sia dei sanguinamenti maggiori sia degli eventi ischemici, nonché della mortalità cardiovascolare, rispetto alla DAPT standard, indipendentemente dalla presentazione con SCC o SCA[591].

Sulla base dei dati disponibili, nei pazienti con SCC con HBR si raccomanda l'interruzione della DAPT 1-3 mesi post-PCI, mentre nei pazienti senza HBR, la durata della DAPT può essere ridotta solo quando non sussista un elevato rischio ischemico (Figura 11). Per i pazienti ad alto rischio ischemico senza HBR, vedi qui di seguito.

4.3.1.1.4. Terapia antitrombotica intensiva prolungata. Nei pazienti ad alto rischio ischemico ma senza HBR, al fine di prevenire gli eventi ischemici esistono tre opzioni per intensificare la terapia antitrombotica, anche se a discapito di un aumento del rischio emorragico: (a) continuare la DAPT con aspirina e clopidogrel o con aspirina e prasugrel dopo PCI sulla base dei risultati dello studio DAPT[592]; (b) aggiungere il ticagrelor all'aspirina nei pazienti post-IM sulla base dei risultati dello studio PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis In Myocardial Infarction 54)[593]; o (c) aggiungere il rivaroxaban a dosi molto basse all'aspirina nei pazienti con SCC sulla base dei risultati dello studio COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulant Strategies)[594].

Nello studio randomizzato DAPT, ad 1 anno post-PCI il prolungamento della DAPT per altri 18 mesi è risultato associato ad una riduzione degli eventi ischemici rispetto alla sola aspirina, ma a fronte di una maggiore incidenza dei sanguinamenti moderato-severi secondi i criteri GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Arteries) e BARC, con una tendenza verso un aumento della mortalità per tutte le cause[592]. Da sottolineare che in questo studio erano stati utilizzati gli stent medicati (DES) di prima generazione, che hanno comportato un rischio più elevato di trombosi dello stent.

Nello studio PEGASUS-TIMI 54, condotto in pazienti trattati con aspirina con storia di IM verificatosi da 1 a 3 anni prima e almeno una caratteristica di alto rischio (età >65 anni, DM, secondo IM, CAD multivasale o CKD), il trattamento con ticagrelor (90 o 60 mg bid) ha determinato una riduzione degli eventi ischemici a 3 anni rispetto al placebo, ma ha comportato un aumento dei sanguinamenti maggiori non fatali secondo i criteri TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction)[593]. La dose di 60 mg si è dimostrata più sicura e meglio tollerata rispetto alla dose di 90 mg[584,593] ed è quindi approvata. I sottogruppi di pazienti con (rispetto a quelli senza) DM, CAD multivasale e PAD hanno tratto un maggior beneficio dal trattamento con ticagrelor[595-597].

Nello studio COMPASS, la combinazione di aspirina più rivaroxaban 2.5 mg bid, ma non rivaroxaban 5.0 mg bid in

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

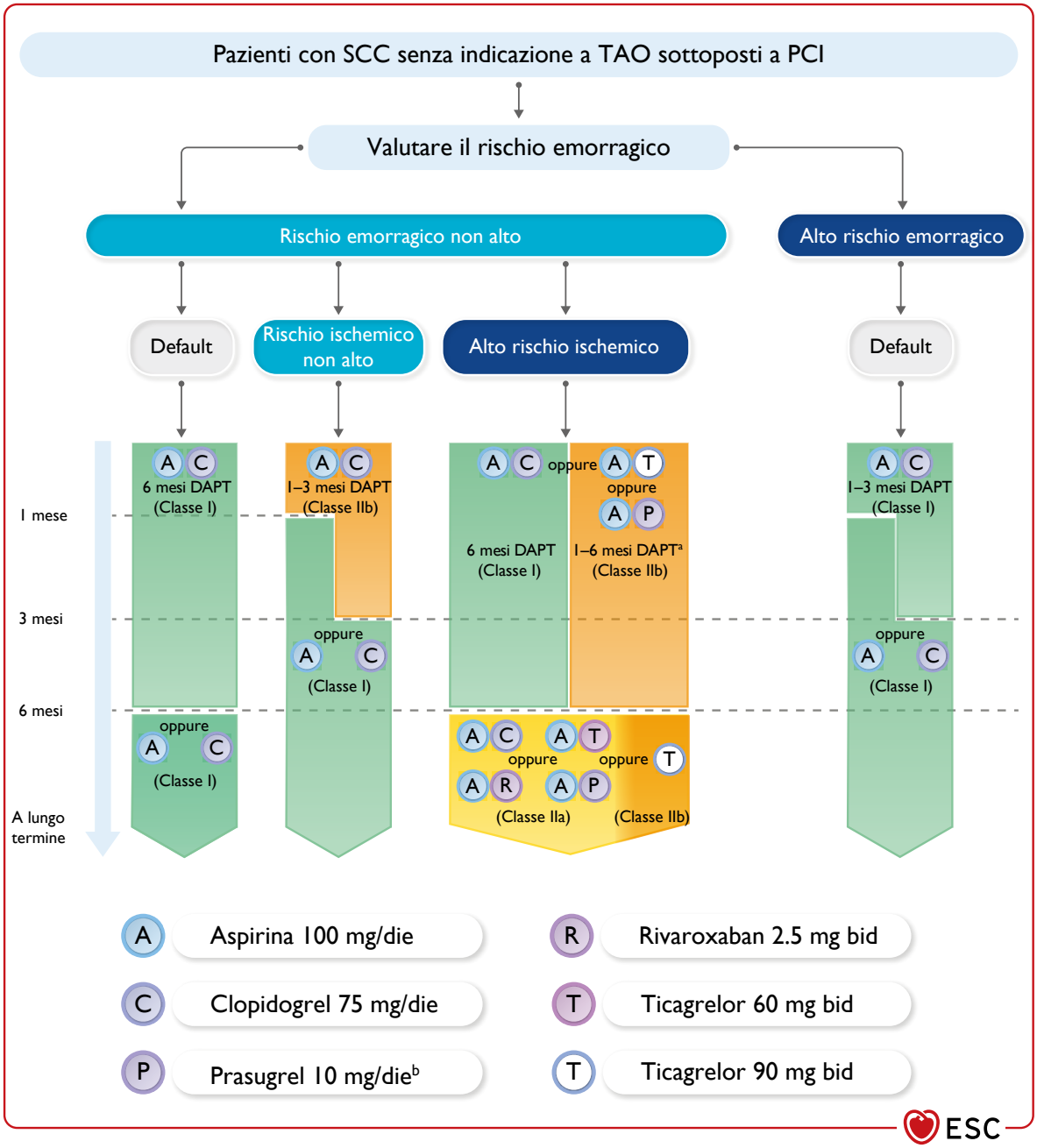

Figura 11. Terapia antitrombotica nei pazienti con sindrome coronarica cronica sottoposti a procedura coronarica percutanea.
ARC-HBR, Academic Research Consortium for High Bleeding Risk; bid, due volte al giorno; CYP2C19, citocromo P450 2C19; DAPT, duplice terapia antiaggregante piastrinica; PCI, procedura coronarica percutanea; PRECISE-DAPT, PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy; SCC, sindrome coronarica cronica; TAO, terapia anticoagulante orale.
[a]Nei pazienti con SCC sottoposti ad impianto di stent ad alto rischio trombotico (es. stenting complesso del tronco comune, biforcazione con tecnica a due stent, risultato subottimale dello stenting, pregressa trombosi dello stent o polimorfismo noto CYP2C19*2/*3) possono essere presi in considerazione il prasugrel o il ticagrelor (in aggiunta all'aspirina) invece del clopidogrel per il primo mese e fino a 3-6 mesi.
[b]Prasugrel alla dose di 5 mg/die nei pazienti di età ≥75 anni o con peso corporeo <60 kg. Rischio emorragico secondo i criteri PRECISE-DAPT o ARC-HBR.

monoterapia, ha determinato una riduzione degli eventi ischemici ma ha comportato un aumento dei sanguinamenti maggiori secondo i criteri modificati dell'ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) rispetto alla sola aspirina in pazienti con malattia aterosclerotica stabile (prevalentemente CAD, con ulteriori condizioni di rischio se di età <65 anni)[594]. Non sono state osservate differenze significative tra i due bracci di trattamento nei sanguinamenti intracranici o fatali e i tassi di mortalità sono risultati più bassi nel gruppo aspirina più rivaroxaban 2.5 mg bid. I sottogruppi di pazienti

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Tabella 8. Opzioni di terapia antitrombotica intensiva prolungata.

Farmaco	Dose	Contesto clinico	NNT (outcome ischemico)	NNH (outcome emorragico)
In co-somministrazione con aspirina 100 mg/die				
Rivaroxaban (trial COMPASS; vs placebo)	2.5 mg bid	Pazienti con CAD o PAD sintomatica ad alto rischio di eventi ischemici	77	84 (sanguinamenti maggiori secondo i criteri ISTH modificati)
In co-somministrazione con aspirina a basse dosi 75-162 mg/die				
Clopidogrel (6505/9961 nel trial DAPT; vs placebo)	75 mg/die	Post-IM in pazienti che hanno tollerato la DAPT per 1 anno (25% con SCA, 22% con pregresso IM)	63	105 (sanguinamenti moderato-severi secondo i criteri GUSTO o sanguinamenti di tipo 2, 3 e 5 secondo i criteri BARC)
Prasugrel (3456/9961 nel trial DAPT; vs placebo)	10 mg/die (5 mg/die se peso <60 kg o età ≥75 anni)	Post-PCI per IM in pazienti che hanno tollerato la DAPT per 1 anno	63	105 (come sopra)
Ticagrelor (PEGASUS-TIMI 54; vs placebo)	60/90 mg bid	Post-IM in pazienti che hanno tollerato la DAPT per 1 anno	84	81 (sanguinamenti maggiori secondo i criteri TIMI)

BARC, Bleeding Academic Research Consortium; bid, due volte al giorno; CAD, malattia coronarica; DAPT, duplice terapia antiaggregante piastrinica; GUSTO, Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Arteries; IM, infarto miocardico; ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis; NNH, numero necessario per nuocere; NNT, numero necessario da trattare per prevenire un evento avverso; PAD, arteriopatia periferica; PCI, procedura coronarica percutanea; SCA, sindrome coronarica acuta; TIMI, Thrombolysis In Myocardial Infarction.
I farmaci da utilizzare per la DAPT prolungata (oltre all'aspirina alla dose di 75-100 mg/die) sono elencati in ordine alfabetico. Per le definizioni di rischio ischemico o emorragico estremamente o moderatamente aumentato si rimanda alle Tabelle S2 e S3 del materiale supplementare online. Per ciascun trial, i valori di NNT si riferiscono agli endpoint ischemici primari, mentre i valori di NNH si riferiscono ai principali endpoint di sicurezza. Per i valori di NNT e NNH relativi al trial DAPT sono stati utilizzati i dati aggregati di clopidogrel e prasugrel.

con (rispetto a quelli senza) DM, PAD e CKD lieve, così come i fumatori hanno tratto un maggior beneficio dal trattamento con aspirina più rivaroxaban[594,598].

L'idoneità del paziente alla terapia antitrombotica intensiva prolungata deve essere definita tenendo conto delle caratteristiche individuali (Tabella S2 del materiale supplementare online), nonché dei criteri di inclusione ed esclusione degli studi. Le diverse opzioni sono descritte nella Tabella 8.

In sintesi, nei pazienti con SCC ad alto rischio ischemico senza HBR dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento con aspirina più ticagrelor 60 mg bid o con aspirina più rivaroxaban 2.5 mg bid, in base alle caratteristiche del paziente (Figura 11). Il prolungamento della DAPT con clopidogrel o prasugrel potrebbe rappresentare un'opzione, anche se le evidenze a supporto di questa scelta sono limitate. Nei pazienti che ricevono una terapia antitrombotica intensiva prolungata, è fondamentale rivalutare periodicamente il rischio di sanguinamento e il rischio ischemico. Non sono disponibili evidenze derivate da trial randomizzati per tempi di follow-up oltre quelli riportati negli studi.

4.3.1.1.5. Duplice terapia antiaggregante piastrinica guidata dal genotipo e dal fenotipo. Esiste una marcata variabilità interindividuale di risposta al clopidogrel nei dati di laboratorio, con i pazienti portatori di un allele con perdita di funzione del citocromo P450 2C19 (CYP2C19) che mostrano una minore inibizione dell'aggregazione piastrinica e un rischio più elevato di eventi ischemici post-PCI rispetto ai non portatori[599,600]. Nei pazienti con IM con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), la "de-escalation" precoce da aspirina più ticagrelor o aspirina più prasugrel ad aspirina più clopidogrel in base ai test di genotipizzazione e funzionalità piastrinica si è dimostrata non inferiore in termini di eventi clinici avversi netti (outcome composito di eventi ischemici e sanguinamento) rispetto al trattamento di routine con ticagrelor o prasugrel[601,602]. Nei pazienti con SCC, le attuali evidenze non sono a supporto dell'uso di routine dei test di genotipizzazione e funzionalità piastrinica[602-607]. Tuttavia, nei pazienti sottoposti a PCI ad alto rischio che sono portatori noti di un allele con perdita di funzione del CYP2C19, la sostituzione del trattamento con aspirina più clopidogrel con aspirina più ticagrelor o prasugrel rappresenta un'opzione ragionevole[600,607,608].

4.3.1.2. Terapia anticoagulante

4.3.1.2.1. Monoterapia con anticoagulante orale. I dati storici di studi randomizzati condotti in pazienti con recente IM non sottoposti a PCI, con follow-up di 4 anni, hanno mostrato che la monoterapia con anticoagulanti orali basata sull'impiego di antagonisti della vitamina K (AVK) e mirata a conseguire un international normalized ratio (INR) tra 3.0 e 4.0 è almeno altrettanto efficace dell'aspirina a basse dosi nella prevenzione dei MACE, ma comporta un aumento significativo dei sanguinamenti maggiori[609,610]. In considerazione del target elevato di INR ormai obsoleto e della complessa gestione, il trattamento con AVK non ha guadagnato popolarità per la prevenzione secondaria nei pazienti con SCC. Il successo dell'introduzione degli anticoagulanti orali diretti (DOAC) per la prevenzione dell'ictus nei pazienti con FA e per la preven-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

zione e il trattamento del tromboembolismo venoso (TEV) ha rinnovato l'interesse per la TAO nei pazienti affetti da CAD. Ciononostante, lo studio COMPASS che ha arruolato pazienti con SCC e/o PAD ad alto rischio ischemico non ha dimostrato alcun beneficio ischemico significativo della monoterapia con rivaroxaban alla dose di 5 mg bid rispetto alla sola aspirina, registrando un'incidenza significativamente più elevata di sanguinamenti maggiori, ma non fatali, secondo i criteri ISTH modificati[594].

Pertanto, nei pazienti con SCC senza una concomitante indicazione alla TAO a lungo termine non è raccomandata la monoterapia anticoagulante orale con AVK o rivaroxaban (l'unico DOAC attualmente testato in questo contesto); tuttavia la TAO può essere presa in considerazione nei pazienti con rischio di sanguinamento non elevato che presentano un'intolleranza agli agenti antiaggreganti[594,611], così come nei pazienti con SCC con una concomitante indicazione alla TAO a lungo termine (vedi qui di seguito).

4.3.1.2.2. Combinazione di terapia anticoagulante e antiaggregante piastrinica dopo procedura coronarica percutanea in pazienti con sindrome coronarica cronica con FA o altra indicazione alla terapia anticoagulante orale. Circa un paziente su cinque con FA deve essere sottoposto a PCI, con indicazione in linea di massima sia alla TAO per la prevenzione dell'ictus (per la quale i DOAC sono da preferire agli AVK) sia alla DAPT per la prevenzione della trombosi di stent e dell'IM, comportando quindi la necessità di una triplice terapia antitrombotica[612,613]. La combinazione di TAO e DAPT, tuttavia, dovrebbe essere possibilmente evitata in quanto si associa ad un aumentato rischio di sanguinamento e l'occorrenza di sanguinamenti maggiori si associa a mortalità precoce[614]. In questo contesto, i risultati di cinque RCT hanno dimostrato che la duplice rispetto alla triplice terapia antitrombotica si accompagna ad una riduzione dei sanguinamenti maggiori o non maggiori ma clinicamente rilevanti, senza un aumento significativo degli eventi ischemici, il che ha portato a raccomandare l'impiego della duplice terapia antitrombotica (TAO più inibitore del recettore $P2Y_{12}$, principalmente clopidogrel) dopo un periodo di 1-4 settimane di triplice terapia antitrombotica nei pazienti con SCC e FA sottoposti a PCI[615-620].

Nello studio AUGUSTUS (Open-Label, 2 × 2 Factorial, Randomized Controlled, Clinical Trial to Evaluate the Safety of Apixaban versus Vitamin K Antagonist and Aspirin versus Aspirin Placebo in Patients with AF and Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention), il DOAC apixaban si è dimostrato più efficace degli AVK nel ridurre l'incidenza di sanguinamenti maggiori o non maggiori ma clinicamente rilevanti, indipendentemente dal duplice o triplice regime antitrombotico[619]. Lo studio AUGUSTUS ed alcune metanalisi hanno evidenziato che l'aspirina è più efficace del placebo nel ridurre l'occorrenza di eventi di trombosi dello stent, verificatisi soprattutto nei primi 30 giorni post-PCI e non successivamente, ma di contro determinando un aumento del rischio di sanguinamento[620-622].

Pertanto, sulla base delle evidenze disponibili, nei pazienti con SCC e FA sottoposti a PCI la duplice terapia antitrombotica con DOAC e clopidogrel per un massimo di 12 mesi rappresenterebbe il trattamento standard, con l'aggiunta iniziale di aspirina solo per un breve periodo di tempo (durante PCI fino ad un massimo di 30 giorni post-PCI nei pazienti ad alto rischio ischemico). Nei pazienti a più alto rischio di sanguinamento che non presentano un elevato rischio ischemico può essere presa in considerazione la sospensione del clopidogrel a 6 (o anche 3) mesi post-PCI con prosecuzione della sola TAO [Classe IIb/livello di evidenza (LOE) C]. In linea generale, il ticagrelor o il prasugrel non dovrebbero essere utilizzati nella triplice terapia antitrombotica, mentre il ticagrelor e possibilmente il prasugrel (sebbene non siano disponibili dati specifici), possono essere presi in considerazione come componenti della duplice terapia antitrombotica in presenza di un rischio molto elevato di trombosi dello stent e un basso rischio di sanguinamento[619,623,624].

Dopo un periodo di 6-12 mesi di duplice terapia antitrombotica, nella maggior parte dei pazienti con SCC e FA sottoposti a PCI è da prediligere la TAO da sola rispetto alla prosecuzione della duplice terapia antitrombotica[625,626]. In uno studio randomizzato in aperto, condotto in 2236 pazienti giapponesi con FA sottoposti a PCI (71%) o BPAC (11%) oltre 1 anno prima o con CAD nota senza necessità di intervento di rivascolarizzazione, è stata confrontata la monoterapia con rivaroxaban (alla dose di 15 o 10 mg/die in base alla clearance della creatinina) con rivaroxaban più SAPT (per lo più con aspirina)[627]. Ad un follow-up mediano di 23 mesi, l'occorrenza di sanguinamento maggiore secondo i criteri ISTH e la mortalità da ogni causa sono risultati significativamente inferiori con rivaroxaban in monoterapia, mentre non sono state osservate differenze significative tra i due bracci di trattamento nell'incidenza di MACE[627].

Tenuto conto delle limitate evidenze disponibili, resta da definire se le considerazioni di cui sopra siano applicabili anche ai pazienti con indicazione alla TAO in contesti diversi dalla FA, ad esempio nei portatori di protesi valvolare meccanica (nei quali i DOAC sono controindicati) o nei pazienti con TEV. In mancanza di dati sull'efficacia nella prevenzione dei MACE di rivaroxaban 10 mg/die e apixaban 2.5 mg bid, che devono essere utilizzati per la TAO prolungata dopo i primi 6 mesi di anticoagulazione terapeutica nei pazienti con TEV[628], in caso di concomitante SCC si raccomanda di riprendere la terapia a dosaggio pieno.

4.3.1.3. Bypass aortocoronarico e terapia antitrombotica

Nei pazienti sottoposti a BPAC è raccomandata l'aspirina a basse dosi a tempo indefinito[629,630]. Il trattamento con aspirina deve essere continuato fino al giorno del BPAC e deve essere reinstaurato non appena non sussista la preoccupazione di sanguinamento, possibilmente entro 24 h dall'intervento[631,632]. In linea generale, gli altri farmaci antitrombotici devono essere sospesi per un intervallo di tempo definito in base alla rispettiva durata d'azione (prasugrel ≥7 giorni prima, clopidogrel ≥5 giorni prima, ticagrelor ≥3 giorni prima e rivaroxaban, apixaban, edoxaban e dabigatran 1-2 giorni prima a seconda del farmaco e della funzione renale)[633,634]. Alcune evidenze, anche se non univoche, indicano che la DAPT con un inibitore del recettore $P2Y_{12}$ rispetto alla monoterapia con aspirina si associa a tassi di pervietà del bypass più elevati[635,636,637]. In una metanalisi di quattro RCT, per un totale di 1316 pazienti (e 3079 graft) con follow-up da 3 a 12 mesi post-BPAC, sono stati riportati tassi di pervietà del bypass venoso più elevati con la DAPT a base di ticagrelor rispetto alla sola aspirina, ma a fronte di una maggiore incidenza di sanguinamenti BARC 2-5 (ma non BARC 3-5) e di nessuna differenza significativa nella mortalità cardiovascolare o nel composito di morte car-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

diovascolare, IM e ictus, o nel composito di morte per tutte le cause, IM, ictus e rivascolarizzazione[635]. Pertanto, nei pazienti sottoposti a BPAC per SCC, la DAPT non è indicata di routine, ma può essere presa in considerazione in pazienti selezionati che presentano un aumentato rischio di occlusione del graft e un rischio di sanguinamento non elevato (Tabelle S2 e S3 del materiale supplementare online).

Nei 2-3 giorni successivi all'intervento di BPAC si verifica frequentemente l'insorgenza di FA transitoria, riscontrabile in circa un terzo dei pazienti[638]. La FA post-BPAC comporta un rischio più elevato di ictus[639], inferiore tuttavia a quello associato alla FA non correlata alla chirurgia[640]. Resta da chiarire quale sia l'impatto sull'outcome di un inizio precoce della TAO[641,642]. In uno studio di coorte danese, l'inizio precoce della TAO è risultato associato ad un minor rischio di eventi tromboembolici[641], mentre in uno studio di coorte svedese, la TAO non ha determinato alcuna riduzione delle complicanze tromboemboliche ed è risultata invece associata ad un rischio più elevato di sanguinamento maggiore[642].

Le decisioni relative alla TAO dovrebbero tenere in considerazione il rischio tromboembolico ed emorragico, il timing e la durata della FA postoperatoria. Una FA di lunga durata o ad insorgenza tardiva post-BPAC comporta rischi più elevati. Per le raccomandazioni relative alla TAO in questo contesto si rimanda alle linee guida ESC 2024 per la gestione della FA. Resta da definire se in questi pazienti la combinazione di aspirina con un anticoagulante orale possa essere più efficace rispetto alla sola TAO nel prevenire gli eventi ischemici post-BPAC.

4.3.1.4. Inibitori di pompa protonica

La terapia antitrombotica può causare sanguinamento GI, soprattutto nei pazienti a maggior rischio, come quelli di età avanzata, con storia di sanguinamento GI o ulcera peptica, elevato consumo di alcool, uso cronico di steroidi o di farmaci antinfiammatori non steroidei o che sono in trattamento con una combinazione di farmaci antitrombotici[643-645]. Nei pazienti sottoposti a terapia antitrombotica, gli inibitori di pompa protonica possono essere efficaci nel ridurre il rischio di sanguinamento GI, in particolare in conseguenza di lesioni gastroduodenali[646-648]. In linea generale, la protezione gastrica con inibitori di pompa protonica è raccomandata nei pazienti ad aumentato rischio di sanguinamento GI per l'intera durata di qualsiasi terapia antitrombotica[65,86]. Gli inibitori di pompa protonica omeprazolo ed esomeprazolo inibiscono il CYP2C19, pertanto quando somministrati congiuntamente al clopidogrel riducono l'esposizione al metabolita attivo del

Tabella 17 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia antitrombotica nei pazienti con sindrome coronarica cronica (Tabella 17 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Terapia antitrombotica a lungo termine nei pazienti con sindrome coronarica cronica che non hanno una chiara indicazione alla terapia anticoagulante orale		
Nei pazienti con SCC e pregresso IM o precedentemente sottoposti a PCI è raccomandato il trattamento con aspirina 75-100 mg/die a tempo indefinito dopo un periodo iniziale di DAPT[558,559].	I	A
Nei pazienti con SCC e pregresso IM o precedentemente sottoposti a PCI è raccomandato il trattamento con clopidogrel 75 mg/die quale alternativa sicura ed efficace all'aspirina in monoterapia[562,564-566,649].	I	A
Dopo l'intervento di BPAC è raccomandato il trattamento con aspirina 75-100 mg/die a tempo indefinito[558,559,629].	I	A
Nei pazienti senza pregresso IM o intervento di rivascolarizzazione ma che presentano CAD ostruttiva significativa è raccomandato il trattamento con aspirina 75-100 mg/die a tempo indefinito[557-559].	I	B
Nei pazienti a rischio ischemico moderatamente elevato[c] che non presentano un elevato rischio emorragico[d] dovrebbe essere presa in considerazione l'aggiunta di un secondo farmaco antitrombotico all'aspirina per la prevenzione secondaria a lungo termine (le opzioni e le definizioni sono riportate nella Tabella 8 e nelle Tabelle S2 e S3 del materiale supplementare online)[592-594].	IIa	A
Nei pazienti con SCC o post-SCA stabilizzati sottoposti a PCI e trattati inizialmente con DAPT a base di ticagrelor, che rimangono ad alto rischio ischemico ma non presentano un elevato rischio emorragico, può essere presa in considerazione la monoterapia con ticagrelor 90 mg bid in alternativa alla duplice o ad altra singola terapia antiaggregante[563,570-573].	IIb	C
Terapia antitrombotica nei pazienti con sindrome coronarica cronica sottoposti a procedura coronarica percutanea che non hanno un'indicazione alla terapia anticoagulante orale		
Nei pazienti con SCC che non hanno un'indicazione alla TAO, come strategia antitrombotica di default dopo PCI con impianto di stent è raccomandata la DAPT con aspirina 75-100 mg e clopidogrel 75 mg/die per 6 mesi[650-654].	I	A
Nei pazienti ad alto rischio emorragico[d] ma che non presentano un elevato rischio ischemico[c] si raccomanda di interrompere la DAPT 1-3 mesi post-PCI e di proseguire con la singola terapia antiaggregante[587,591].	I	A
L'interruzione della DAPT dopo 1-3 mesi post-PCI con impianto di stent può essere presa in considerazione nei pazienti che non sono ad alto rischio di sanguinamenti né di eventi ischemici[c,d] [588,655-657].	IIb	B
Nei pazienti con SCC sottoposti ad impianto di stent ad alto rischio trombotico (es. lesioni complesse del tronco comune, trattamento della biforcazione con tecnica a 2 stent, risultato subottimale dello stenting, pregressa trombosi dello stent, precedenti polimorfismi noti CYP2C19 *2/*3), può essere preso in considerazione il trattamento con prasugrel o ticagrelor (in aggiunta all'aspirina) anziché con clopidogrel per il primo mese e fino a 3-6 mesi.	IIb	C

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Terapia antitrombotica a lungo termine nei pazienti con sindrome coronarica cronica che hanno un'indicazione alla terapia anticoagulante orale		
Nei pazienti con SCC e FA che hanno un'indicazione alla TAO a lungo termine è raccomandato il trattamento a tempo indefinito con AVK da soli o, preferibilmente, con DOAC da soli (se non controindicati) a dosaggio terapeutico[609,627].	I	B
Terapia antitrombotica nei pazienti con sindrome coronarica cronica sottoposti a procedura coronarica percutanea che hanno un'indicazione alla terapia anticoagulante orale		
Nei pazienti sottoposti a PCI con un'indicazione alla TAO è raccomandata inizialmente la somministrazione giornaliera di aspirina a basse dosi (dose di carico se non in terapia di mantenimento) in aggiunta alla TAO e al clopidogrel.	I	C
Nei pazienti eleggibili alla TAO si raccomanda di preferire l'uso dei DOAC (se non controindicati) rispetto agli AVK[619,658].	I	A
In assenza di complicanze post-PCI, nei pazienti con SCC che hanno un'indicazione concomitante alla TAO si raccomanda[616-619,622,627,659]: • l'interruzione precoce della terapia con aspirina (≤1 settimana); • seguita dalla prosecuzione della TAO e del clopidogrel: ○ per 6 mesi nei pazienti non ad alto rischio ischemico[c]; o ○ per 12 mesi nei pazienti ad alto rischio ischemico[c]; • seguita dalla TAO da sola.	I	A
Nei pazienti ad alto rischio ischemico[c] o con caratteristiche anatomiche/procedurali ritenute essere più problematiche rispetto al rischio di sanguinamento[e] dovrebbe essere presa in considerazione la prosecuzione del trattamento con aspirina per 1 mese post-PCI, in aggiunta alla TAO e al clopidogrel[620-622].	IIa	B
Quando la preoccupazione di un elevato rischio emorragico sia superiore a quella del rischio di trombosi dello stent o di ictus ischemico: – in caso di utilizzo di rivaroxaban dovrebbe essere privilegiato il dosaggio di 15 mg/die rispetto a 20 mg/die per l'intera durata della concomitante terapia antiaggregante[616];	IIa	B
– in caso di utilizzo di dabigatran dovrebbe essere privilegiato il dosaggio di 110 mg bid rispetto a 150 mg bid per l'intera durata della concomitante terapia antiaggregante[617].	IIa	B
Nei pazienti con indicazione alla terapia con AVK in associazione alla singola o duplice terapia antiaggregante, il dosaggio dovrebbe essere titolato a conseguire un target di INR al limite inferiore del range raccomandato con un tempo in range terapeutico >70%[615,660-663].	IIa	B
In linea generale, la somministrazione di ticagrelor o prasugrel non è raccomandata come parte della triplice terapia antitrombotica con aspirina e un anticoagulante orale.	III	C
Terapia antitrombotica dopo bypass aortocoronarico		
Si raccomanda di iniziare il trattamento con aspirina dopo l'intervento non appena non sussistano preoccupazioni per il rischio di sanguinamento[629,630].	I	B
La DAPT post-BPAC può essere presa in considerazione in pazienti selezionati ad alto rischio di occlusione del graft[f] e a basso rischio di sanguinamento[635].	IIb	B
Utilizzo degli inibitori di pompa protonica		
Il trattamento con inibitori di pompa protonica è raccomandato nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento gastrointestinale per l'intera durata della concomitante terapia antitrombotica (terapia antiaggregante e/o TAO)[646-648,664].	I	A
Il trattamento con inibitori di pompa protonica dovrebbe essere preso in considerazione quando viene utilizzato un singolo farmaco antitrombotico (antiaggregante o anticoagulante), tenendo conto del rischio di sanguinamento gastrointestinale di ciascun paziente[646,665-668].	IIa	A

ARC-HBR, Academic Research Consortium for High Bleeding Risk; AVK, antagonista della vitamina K; bid, due volte al giorno; BPAC, bypass aortocoronarico; CAD, malattia coronarica; CKD, malattia renale cronica; CYP2C19, citocromo P450 2C19; DAPT, duplice terapia antiaggregante piastrinica; DOAC, anticoagulante orale diretto; FA, fibrillazione atriale; IM, infarto miocardico; INR, international normalized ratio; LAD, arteria discendente anteriore sinistra; PCI, procedura coronarica percutanea; PRECISE-DAPT, PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual AntiPlatelet Therapy; SCA, sindrome coronarica acuta; SCC, sindrome coronarica cronica.

[a]Classe della raccomandazione.

[b]Livello di evidenza.

[c]Criteri di aumentato rischio trombotico/ischemico per il trattamento prolungato con un secondo agente antitrombotico (Tabella S3 del materiale supplementare online). Il rischio trombotico comprende (a) il rischio di trombosi e (b) il rischio di morte in caso di evento trombotico, entrambi correlati alle caratteristiche anatomiche, procedurali e cliniche. I fattori di rischio trombotico/ischemico per i pazienti con SCC (applicabili anche ai pazienti sottoposti a BPAC) comprendono lo stenting del tronco comune, della LAD prossimale o dell'unico vaso rimasto pervio; il rilascio subottimale dello stent; una lunghezza dello stent >60 mm; il diabete mellito; la CKD; il trattamento di biforcazione con tecnica a due stent; il trattamento di occlusione totale cronica; e pregressa trombosi dello stent nonostante adeguata terapia antitrombotica.

[d]Rischio emorragico secondo i criteri PRECISE-DAPT e ARC-HBR (Tabella S2 del materiale supplementare online).

[e]Caratteristiche anatomiche/procedurali di rischio trombotico: stenting del tronco comune, della LAD prossimale o dell'unico vaso rimasto pervio; rilascio subottimale dello stent; lunghezza dello stent >60 mm; trattamento di biforcazione con tecnica a due stent; o trattamento di occlusione totale cronica.

[f]Es. stentectomia, endoarteriectomia, scarsa qualità del graft venoso.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

clopidogrel. Il loro utilizzo in combinazione con clopidogrel è quindi sconsigliato, anche se non sono stati dimostrati effetti univoci di queste combinazioni sul rischio di eventi ischemici o di trombosi dello stent (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/plavix)[643,646]. Da sottolineare che nei pazienti con MCV gli inibitori di pompa protonica non comportano un aumento dei MACE rispetto al placebo[646].

4.3.2. Farmaci ipolipemizzanti

Le evidenze derivate da studi genetici, epidemiologici e trial clinici randomizzati hanno documentato il ruolo causale fondamentale del C-LDL e di altre lipoproteine che contengono apolipoproteina B nello sviluppo della malattia aterosclerotica[669]. Nei pazienti con ASCVD accertata, una riduzione dei livelli di C-LDL si traduce in un minor rischio di MACE ricorrenti[128,670,671]. Per il trattamento dei pazienti con elevati livelli lipidici si raccomanda di fare riferimento alle linee guida ESC/EAS 2019 per la gestione delle dislipidemie[64] e alle linee guida ESC 2021 per la prevenzione delle MCV nella pratica clinica[16].

I pazienti con SCC sono considerati a rischio cardiovascolare molto elevato, pertanto il trattamento deve mirare a conseguire valori di C-LDL <1.4 mmol/L (<55 mg/dl) e una riduzione di almeno il 50% rispetto ai livelli basali. Nei pazienti che vanno incontro ad un secondo evento vascolare nei primi 2 anni dall'inizio della terapia con statine alle dosi massime tollerate può essere preso in considerazione un target di C-LDL ancora più basso <1.0 mmol/L (40 mg/dl).

In aggiunta alla pratica dell'esercizio fisico, all'adozione di una sana alimentazione e al controllo del peso corporeo, che influiscono positivamente sui livelli lipidici plasmatici e che sono raccomandati in tutti i pazienti con SCC (vedi Sezione 5.1), il trattamento farmacologico con una potente statina alle dosi massime tollerate rappresenta la terapia di prima scelta raccomandata in tutti i pazienti con SCC[128,670,671]. In una metanalisi "landmark" di studi condotti in pazienti con e senza ASCVD, il trattamento con statine è risultato associato ad una riduzione del rischio di eventi vascolari maggiori del 22%, della mortalità per tutte le cause del 10% e della mortalità dovuta a malattia cardiaca del 20% per ogni riduzione dei livelli di C-LDL di 1.0 mmol/l[670]. Il trattamento con statine ad alta intensità (es. atorvastatina ≥40 mg o rosuvastatina ≥20 mg/die) determina una riduzione dei livelli di C-LDL mediamente del 45-50%, anche se con una certa variabilità interindividuale[672]. Le statine non dovrebbero essere somministrate nelle donne che intendono pianificare una gravidanza, né durante la gravidanza o nel periodo di allattamento[64].

In molti pazienti con SCC, la sola terapia con statine non si rivela sufficiente per conseguire i target di C-LDL raccomandati[673] ed è quindi necessaria una terapia farmacologica ipolipemizzante di combinazione. In uno studio condotto in pazienti con recente SCA, la combinazione di statine con ezetimibe ha determinato un'ulteriore riduzione dei livelli di C-LDL del 20-25% rispetto alla monoterapia con simvastatina, a fronte tuttavia di una modesta riduzione dell'endpoint composito costituito dagli eventi fatali e non fatali (riduzione del RR del 6.4% e del rischio assoluto del 2.0%)[674]. L'ezetimibe dovrebbe essere presa in considerazione come terapia di seconda scelta quando non sia possibile conseguire l'obiettivo terapeutico con le statine alle dosi massime tollerate, o come terapia di prima scelta in caso di intolleranza a qualsiasi regime di statine. Gli inibitori di PCSK9 (alirocumab o evolocumab), somministrati per via sottocutanea ogni 2 o 4 settimane, determinano una riduzione dei livelli di C-LDL del 60% quando combinati con le statine[675]. Negli studi di outcome cardiovascolare, questi anticorpi monoclonali si sono dimostrati efficaci nel ridurre in maniera significativa gli eventi cardiovascolari non fatali, senza alcun impatto sulla mortalità cardiovascolare[675,676]. Il loro profilo di sicurezza favorevole è stato recentemente confermato ad un follow-up più lungo (mediano di 5 anni) negli studi di estensione in aperto dei trial di outcome[677]. L'elevato costo degli inibitori di PCSK9 rappresenta tuttora un limite ad una loro più ampia implementazione.

Tabella 18 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia ipolipemizzante nei pazienti con sindrome coronarica cronica (Tabella 18 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Si raccomanda un trattamento ipolipemizzante volto a conseguire valori target di C-LDL <1.4 mmol/l (55 mg/dl) e una riduzione di almeno il 50% rispetto a livelli basali[64,670,671].	I	A
In tutti i pazienti con SCC è raccomandato il trattamento con statine ad alta intensità alle dosi massime tollerate per conseguire i valori target di C-LDL[670,671].	I	A
In caso di mancato raggiungimento dell'obiettivo terapeutico con statine alle dosi massime tollerate si raccomanda la terapia combinata con ezetimibe[674].	I	B
In caso di intolleranza alle statine e di mancato raggiungimento dell'obiettivo terapeutico con ezetimibe si raccomanda l'associazione con acido bempedoico[680].	I	B
In caso di mancato raggiungimento dell'obiettivo terapeutico con statine alle dosi massimi tollerate in associazione ad ezetimibe si raccomanda la combinazione con un inibitore di PCSK9[675,676].	I	A
In caso di mancato raggiungimento dell'obiettivo terapeutico con statine alle dosi massimi tollerate in associazione ad ezetimibe dovrebbe essere presa in considerazione l'associazione con acido bempedoico.	IIa	C
Nei pazienti con eventi aterotrombotici ricorrenti (non necessariamente dello stesso tipo del primo evento) in corso di terapia con statine alle dosi massime tollerate possono essere presi in considerazione valori target di C-LDL <1.0 mmol/l (<40 mg/dl)[675,676].	IIb	B

C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; PCSK9, proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9; SCC, sindrome coronarica cronica.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

L'acido bempedoico è un inibitore orale della sintesi del colesterolo in grado di ridurre i livelli di C-LDL di circa il 18% in monoterapia e del 38% in combinazione con ezetimibe[678,679]. In un recente studio di outcome cardiovascolare in pazienti intolleranti alle statine, l'acido bempedoico ha determinato una riduzione significativa dei MACE[680]. L'inclisiran, una pic-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

cola molecola di acido ribonucleico (*small interfering RNA*) somministrata per via sottocutanea ogni 3-6 mesi, determina una riduzione dei livelli di C-LDL di circa il 50% in combinazione o meno con statine[681]. L'inclisiran è attualmente in corso di valutazione in uno studio di outcome (ClinicalTrials.gov: NCT03705234).

Nei pazienti candidati a PCI elettiva è stato dimostrato che il pre-trattamento con statine ad alte dosi nei pazienti naïve alle statine o un carico con alte dosi di statine nei pazienti già trattamento con statine si associano ad una riduzione del rischio di eventi periprocedurali[682]. Il pre-trattamento di routine o il carico con alte dosi di statine (nei pazienti già trattamento con statine) può essere preso in considerazione nei pazienti con SCC che devono essere sottoposti a PCI.

4.3.3. Inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone/inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilisina

La modulazione del SRAA e l'inibitore della neprilisina sacubitril in combinazione con un bloccante del SRA si sono dimostrati utili nei pazienti che hanno sviluppato SC post-IM e nei pazienti ipertesi. Nel contesto di queste sindromi cliniche, l'inibizione del SRAA ha notevolmente migliorato la morbilità e la mortalità. Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I) sono efficaci nel ridurre la mortalità e l'incidenza di IM, ictus e SC nei pazienti con disfunzione VS[683-685], pregressa malattia vascolare[686-688] e DM ad alto rischio[689]. Questi dati forniscono una forte evidenza per raccomandare gli ACE-I [o, in caso di intolleranza, gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina (ARB)] per il trattamento dei pazienti con SCC e concomitante ipertensione o con FEVS ≤40%, DM e CKD, sempre che non sussistano controindicazioni (es. compromissione renale severa, iperkaliemia, ecc.). Negli studi che hanno incluso pazienti con funzione VS lievemente ridotta o preservata (FEVS >40%), non è stato osservato un effetto uniforme degli ACE-I nel ridurre la mortalità cardiovascolare e per tutte le cause, né l'incidenza di IM non fatale, ictus e SC nei pazienti con aterosclerosi[686,687,690]. In una metanalisi che ha incluso 24 studi per un totale di 61 961 pazienti, nei pazienti con SCC senza SC, gli inibitori del SRAA hanno determinato una riduzione degli eventi cardiovascolari e della mortalità unicamente rispetto al placebo ma non in confronto al trattamento di controllo attivo[691]. Per questo motivo nei pazienti con SCC senza SC o non ad alto rischio cardiovascolare il trattamento con ACE-I non è generalmente raccomandato, a meno che non sia necessario per raggiungere i target pressori. Tuttavia, in un ulteriore studio osservazionale, il trattamento con ACE-I/ARB è risultato associato ad un beneficio significativo in termini di sopravvivenza a lungo termine nei pazienti con STEMI/IM senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) sottoposti a PCI con funzione VS sia ridotta che preservata. Questi dati forniscono evidenze contemporanee a supporto dell'uso di questi agenti nei pazienti con STEMI/NSTEMI sottoposti a PCI, indipendentemente dalla funzione VS in condizioni basali[692].

La combinazione sacubitril/valsartan consiste nell'associazione di un ARB e di un profarmaco inibitore della neprilisina, che inibisce la degradazione dei peptidi natriuretici endogeni. Nei pazienti con FEVS ≤35% (ad eziologia ischemica nel 60% dei casi), sacubitril/valsartan ha determinato una riduzione delle ospedalizzazioni per SC e della mortalità cardiovascolare rispetto al trattamento con ACE-I[693]. Inoltre, per effetto della sua capacità di ridurre lo stress di parete del ventricolo sinistro e di migliorare la circolazione coronarica, sacubitril/valsartan sembrerebbe anche efficace nel ridurre l'ischemia miocardica. Alle analisi post-hoc, il trattamento con sacubitril/valsartan rispetto a quello con ACE-I è risultato associato anche ad una riduzione significativa del rischio di eventi coronarici[694].

4.3.4. Inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 e agonisti recettoriali del glucagon-like peptide-1

Gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2) e gli agonisti recettoriali del GLP-1 sono nati inizialmente come farmaci ipoglicemizzanti per il trattamento del DM di tipo 2; tuttavia, un numero sempre più crescente di evidenze ha mostrato che questi farmaci si associano ad una riduzione del rischio di ASCVD e conferiscono benefici cardiovascolari in aggiunta alla loro capacità ipoglicemizzante[688,695-697]. Nei pazienti con DM, l'impiego degli inibitori di SGLT2 ha determinato una riduzione del rischio di MACE, soprattutto in quelli con ASCVD accertata[698]. L'esatto meccanismo (o i meccanismi) attraverso il quale gli inibitori di SGLT2 migliorano l'outcome cardiovascolare è tuttora in gran parte sconosciuto, ma sono state avanzate diverse ipotesi[695,696,699-702]. I benefici degli inibitori di SGLT2 possono essere correlati più agli effetti emodinamici cardiorenali che all'aterosclerosi[16], mentre i benefici cardiovascolari degli agonisti recettoriali del GLP-1 derivano dalla riduzione del rischio di eventi correlati all'ASCVD[703]. Nel complesso, i risultati degli studi di outcome cardiovascolare che hanno valutato gli inibitori di SGLT2 e gli agonisti recettoriali del GLP-1 ne supportano la raccomandazione come trattamento di prima scelta in tutti i pazienti con DM di tipo 2 e ASCVD, incluse le SCC, indipendentemente dalle decisioni relative alla gestione della glicemia (Tabella 19 delle raccomandazioni).

Nei pazienti con HFrEF o con SC con frazione di eiezione preservata (HFpEF), dapagliflozin ed empagliflozin hanno determinato una riduzione del rischio di aggravamento dello SC e di morte cardiovascolare in presenza o meno di DM di tipo 2[704-707]. Risultati recenti hanno evidenziato i benefici degli inibitori di SGLT2 in termini di riduzione del rischio di ospedalizzazione per SC e di morte cardiovascolare nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare, indipendentemente dalla storia di SC[708]. Le raccomandazioni per l'impiego degli inibitori di SGLT2 nei pazienti con diabete o con SC sono riportate in dettaglio nelle linee guida ESC 2023 per la gestione delle MCV nei pazienti diabetici[86], nelle linee guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dello SC acuto e cronico[526] e nel relativo Focused Update del 2023[709]. Le raccomandazioni per l'impiego di questi farmaci nei pazienti con SC sono riportate nella Sezione 4.3.4 e nella Tabella 24 delle raccomandazioni.

Nei pazienti con MCV preesistente, lo studio SELECT ha valutato gli effetti della semaglutide, un agonista recettoriale del GLP-1, con somministrazione settimanale per via sottocutanea alla dose di 2.4 mg, sulla riduzione dei MACE negli adulti in sovrappeso o obesi senza DM di tipo 2. Nello studio, che ha coinvolto 17 604 pazienti con MCV accertata e un BMI ≥27 kg/m^2, i pazienti in trattamento con semaglutide hanno mostrato una riduzione del peso corporeo mediamente pari al 9.4% nei primi 2 anni contro lo 0.88% del gruppo placebo. È stata inoltre osservata una riduzione significativa dell'endpoint cardiovascolare primario, un composito di morte per cause cardiovascolari, IM non fatale o ictus non fatale (HR 0.80, IC 95% 0.72-0.90; p<0.001)[465].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Tabella 19 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia con inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 e/o agonisti recettoriali del glucagon-like peptide-1 nei pazienti con sindrome coronarica cronica (Tabella 19 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Pazienti con SCC e diabete di tipo 2		
Nei pazienti con DMT2 e SCC sono raccomandati gli inibitori di SGLT2 dal comprovato beneficio CV[c] per ridurre il rischio di eventi CV, indipendentemente dal valore basale o target di HbA1c e dalla concomitante terapia ipoglicemizzante[86,688,695,697,700].	I	A
Nei pazienti con DMT2 e SCC sono raccomandati gli agonisti recettoriali del GLP-1 dal comprovato beneficio CV[d] per ridurre il rischio di eventi CV, indipendentemente dai valori basali o target di HbA1c e dalla concomitante terapia ipoglicemizzante[710,711].	I	A
Pazienti con SCC senza diabete di tipo 2		
Nei pazienti con SCC in sovrappeso (BMI >27 kg/m^2) od obesi senza diabete dovrebbe essere preso in considerazione l'agonista recettoriale del GLP-1 semaglutide per ridurre il rischio di mortalità CV, IM o ictus[465].	IIa	B

BMI, indice di massa corporea; CV, cardiovascolare; DMT2, diabete mellito di tipo; GLP-1, glucagon-like peptide-1; HbA1c, emoglobina glicata; IM, infarto miocardico; SCC, sindrome coronarica cronica; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.
[c]Canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, sotagliflozin (elencati in ordine alfabetico).
[d]Dulaglutide, efpeglenatide, liraglutide, semaglutide (elencati in ordine alfabetico).

4.3.5. Agenti antinfiammatori per la prevenzione di eventi

Quattro ampi studi in doppio cieco hanno confrontato gli effetti degli agenti antinfiammatori vs placebo in pazienti con CAD aterotrombotica. Nello studio CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study), canakinumab, un anticorpo monoclonale anti-interleuchina-1-beta, somministrato a tre differenti dosaggi è stato confrontato vs placebo in oltre 10 000 pazienti con pregresso IM e livelli plasmatici di proteina C-reattiva ≥2 mg/l[712]. Ad un follow-up mediano di 3.7 anni, nei pazienti trattati con il dosaggio più alto (300 mg ogni 3 mesi) è stata osservata una riduzione dei livelli di interleuchina-6 e proteina C-reattiva, nonché dell'endpoint combinato di morte cardiovascolare, IM non fatale e ictus non fatale (3.90 vs 4.50 eventi per 100 anni-persona; HR 0.86; IC 95% 0.75-0.99; p=0.031). Gli altri dosaggi non hanno mostrato risultati favorevoli. Nonostante l'efficacia, il farmaco non è stato ulteriormente sviluppato per questa indicazione a causa del rischio di infezioni fatali e dei costi elevati.

Il metotrexato a basse dosi (dose target 15-20 mg una volta alla settimana) non si è dimostrato efficace nel ridurre il composito di morte cardiovascolare, IM non fatale, ictus non fatale o rivascolarizzazione per angina instabile in 4786 pazienti con pregresso IM o aterosclerosi coronarica multivasale che presentavano anche DM o sindrome metabolica[713] e lo studio è stato interrotto anticipatamente per futilità (follow-up mediano di 2.3 anni).

Nello studio COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial) è stata valutata la colchicina a basse dosi (0.5 mg/die) vs placebo in 4745 pazienti con IM recente (<30 giorni) indipendentemente dai valori di proteina C-reattiva[714]. Ad un follow-up mediano di 2.3 anni, l'incidenza del composito di morte cardiovascolare, arresto cardiaco rianimato, IM non fatale, ictus non fatale o rivascolarizzazione per angina instabile è stata del 5.5% nel gruppo colchicina vs 7.1% nel gruppo placebo (HR 0.77; IC 95% 0.61-0.96; p=0.02). La colchicina ha avuto effetti favorevoli su ogni componente dell'outcome, mentre non sono state osservate differenze nella mortalità per tutte le cause (43 vs 44 eventi). Tra gli effetti collaterali, nel gruppo colchicina sono stati registrati più frequentemente casi di diarrea (9.7% vs 8.9%; differenza statisticamente non significativa) e polmonite (0.9% vs 0.4%; p=0.03).

Nello studio LODOCO2 (Low-Dose Colchicine 2), che ha randomizzato 5500 pazienti con CAD aterosclerotica stabile da almeno 6 mesi a colchicina a basse dossi (0.5 mg/die) o placebo[715], ad un follow-up mediano di 2.4 anni l'incidenza dell'endpoint primario (morte cardiovascolare, IM spontaneo, ictus ischemico o rivascolarizzazione per ischemia) è risultata del 6.8% nel gruppo colchicina vs 9.6% nel gruppo placebo (HR 0.69; IC 95% 0.57-0.83; p<0.001). È stata anche osservata una riduzione del 28% del principale endpoint secondario (morte cardiovascolare, IM non fatale o ictus non fatale) (4.2% nel gruppo colchicina vs 5.7% nel gruppo placebo; HR 0.72; IC 95% 0.57-0.92; p=0.007), mentre non sono state riportate differenze significative nell'incidenza di polmonite o disturbi GI. La mortalità non cardiovascolare è stata numericamente più elevata, ma senza raggiungere la significatività statistica (0.7 vs 0.5 eventi per 100 anni-persona; HR 1.51; IC 95% 0.99-2.31).

In una recente metanalisi che ha incluso oltre 12 000 pazienti con CAD aterotrombotica[716], sono stati valutati gli effetti del trattamento con colchicina vs placebo per le singole componenti dell'outcome, riscontrando un'incidenza significativamente più bassa di IM (RR 0.76; IC 95% 0.61-0.96), ictus (RR 0.48; IC 95% 0.30-0.77) e rivascolarizzazione per angina instabile (RR 0.61; IC 95% 0.42-0.89), ma nessuna differenza significativa nella mortalità cardiovascolare (RR 0.73; IC 95% 0.45-1.21), mortalità per tutte le cause (RR 1.01; IC 95% 0.71-1.43) o eventi GI (a condizione che la dose di colchicina non fosse superiore a 0.5 mg/die; RR 1.02; IC 95% 0.92-1.14).

Tabella 20 delle raccomandazioni – Raccomandazione per la terapia antinfiammatoria nei pazienti con sindrome coronarica cronica (Tabella 20 delle evidenze)

Raccomandazione	Classe[a]	Livello[b]
Nei pazienti con SCC e CAD aterosclerotica dovrebbe essere presa in considerazione la somministrazione di colchicina a basse dosi (0.5 mg/die) per ridurre il rischio di infarto miocardico, ictus e necessità di procedura di rivascolarizzazione[714-716].	IIa	A

CAD, malattia coronarica; SCC, sindrome coronarica cronica.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Tabella 21 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina nei pazienti con sindrome coronarica cronica (Tabella 21 delle evidenze)

	Classe[a]	Livello[b]
Nei pazienti con SCC è raccomandato il trattamento con ACE-I (o ARB) in presenza di specifiche comorbilità come ipertensione, diabete o scompenso cardiaco[683-685].	I	A
Nei pazienti con SCC ad altissimo rischio di eventi cardiovascolari dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento con ACE-I[686,687,690,691].	IIa	A

ACE-I, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; SCC, sindrome coronarica cronica.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

4.4. Intervento di rivascolarizzazione nei pazienti con sindrome coronarica cronica

Il trattamento invasivo della CAD con BPAC o PCI viene storicamente identificato con il termine di rivascolarizzazione. Entrambe le procedure aumentano la CFC[365,366] e prevengono l'insorgenza di ischemia miocardica durante stress fisico o emotivo ma non consentono una regressione completa dell'aterosclerosi coronarica. Entrambe le modalità di rivascolarizzazione migliorano lo stato di salute correlato all'angina[50,52,717]. Le evidenze derivate da studi randomizzati e da metanalisi indicano che l'intervento di BPAC rispetto alla terapia medica conferisce un beneficio in termini di sopravvivenza nei pazienti con LMCAD[718-721] e con malattia trivasale[722], in particolare in presenza di disfunzione VS[719,723,724]. La maggior parte di queste evidenze risalgono a prima dell'introduzione delle terapie "disease-modifying" come gli ACE-I/ARB e le statine. I risultati delle metanalisi indicano un potenziale beneficio della PCI in termini di sopravvivenza cardiovascolare[55,725,726] che, analogamente all'intervento di BPAC, sembra essere correlato alla prevenzione dell'IM[55,727]. In linea generale, nei pazienti con malattia multivasale candidabili alla chirurgia, l'intervento di BPAC si dimostra superiore alla PCI e alla terapia medica, in particolare nei pazienti diabetici o in quelli che presentano una maggiore complessità coronarica[727,728]. Recenti evidenze hanno messo in discussione (a) il valore della rivascolarizzazione precoce di routine rispetto alla sola terapia medica ottimale[47,56,314,729], (b) il valore della PCI rispetto all'intervento di BPAC nei pazienti con CAD complessa[326,730], e (c) il valore dei test provocativi di ischemia nel processo decisionale della rivascolarizzazione[315,317,726]. Allo stesso tempo, i progressi compiuti nelle tecnologie interventistiche e nelle terapie farmacologiche hanno esteso l'applicazione della PCI a forme più complesse di CAD[731].

4.4.1. Indicazione appropriata alla rivascolarizzazione miocardica

Nei pazienti con CAD con ischemia inducibile moderato-severa ma senza LMCAD né FEVS <35%, il trial ISCHEMIA, il più ampio studio realizzato ad oggi con follow-up a 5 anni, non ha mostrato alcun beneficio significativo di una strategia invasiva iniziale rispetto ad una strategia conservativa iniziale relativamente all'endpoint primario di eventi cardiovascolari ischemici o morte per qualsiasi causa[47], alimentando una discussione sul ruolo dell'angiografia iniziale seguita dalla rivascolarizzazione se fattibile, in questa categoria di pazienti con SCC dopo che sia stata stabilita la terapia medica ottimale. Nel registro CLARIFY è stato documentato che in molti pazienti con SCC con angina si assiste ad una risoluzione dei sintomi con outcome favorevole, spesso senza la necessità di modifiche del trattamento o della rivascolarizzazione[404]. Per quanto questi risultati depongano a favore di una terapia medica conservativa nella gestione iniziale di questi pazienti, è da tenere presente che nello studio ISCHEMIA i pazienti che sono stati randomizzati a strategia invasiva hanno mostrato un'incidenza significativamente inferiore di IM spontaneo e un maggiore miglioramento dello stato di salute correlato all'angina rispetto ai pazienti randomizzati a strategia conservativa[47,50]. Inoltre, nello studio ORBITA 2 è stato dimostrato che i pazienti con angina stabile, in trattamento o meno con farmaci antianginosi e con evidenza oggettiva di ischemia, hanno mostrato uno score dei sintomi di angina più basso post-PCI rispetto ai pazienti sottoposti a procedura placebo, con un miglioramento dello stato di salute correlato all'angina[52]. Quindi, sebbene nei pazienti con SCC sia da preferire inizialmente un approccio medico conservativo, non deve essere ignorato il miglioramento della sintomatologia mediante rivascolarizzazione qualora i pazienti manifestino sintomi persistenti nonostante la terapia antianginosa.

Successivamente alla pubblicazione dei risultati dello studio ISCHEMIA, alcune metanalisi hanno riportato analoghi dati di sopravvivenza totale con un'incidenza inevitabilmente più elevata di IM procedurale con la rivascolarizzazione di routine, ma confermando in maniera univoca una maggiore libertà da IM spontaneo, angina instabile e sintomi anginosi dopo rivascolarizzazione rispetto alla GDMT da sola[732-734]. Da sottolineare che queste metanalisi presentavano alcune differenze nella metodologia, nella selezione degli studi e nella durata del follow-up. Inoltre, l'importanza di un "qualsiasi tipo di infarto miocardico" come endpoint è resa più complessa dal dibattito sulla rilevanza prognostica degli infarti procedurali e su come le varie definizioni di IM influiscano nella predizione degli outcome a lungo termine[735,736]. In una metanalisi più recente di RCT con la più lunga durata di follow-up, l'aggiunta della rivascolarizzazione alla GDMT è risultata associata ad una riduzione della mortalità cardiaca rispetto alla GDMT da sola e il beneficio in termini di sopravvivenza era più evidente tanto più lunga era la durata del follow-up, con una correlazione lineare con la riduzione dell'incidenza di IM spontaneo[55].

Nell'ISCHEMIA, i pazienti randomizzati alla sola terapia medica iniziale hanno mostrato un numero di eventi di IM spontaneo significativamente maggiore al follow-up di 5 anni, che sono risultati successivamente associati a morte cardiovascolare[737]. Una strategia invasiva precoce è risultata associata ad un minor rischio a lungo termine di eventi cardiovascolari, soprattutto IM spontaneo, rispetto a una strategia conservativa, a fronte tuttavia di un rischio più elevato di IM procedurale[738].

Il follow-up esteso a 7 anni della popolazione dello studio ISCHEMIA (ISCHEMIA-EXTEND) ha mostrato una diminuzione assoluta significativa della mortalità cardiovascolare del 2.2% con la strategia invasiva iniziale (HR aggiustato 0.78; IC 95% 0.63-0.96)[56]. Il beneficio è stato più marcato nei pazienti con CAD multivasale (stenosi di diametro ≥70% alla CCTA; HR aggiustato 0.68; IC 95% 0.48-0.97), ma di contro è stato

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

osservato un aumento assoluto significativo della mortalità non cardiaca dell'1.2%, senza una differenza significativa (diminuzione assoluta -0.7%) nella mortalità per tutte le cause[56]. Viceversa, in una recente metanalisi di 18 studi non sono state riscontrate differenze significative nella mortalità non cardiaca in base alla strategia iniziale invasiva o conservativa nei pazienti con SCC con FEVS lievemente ridotta o preservata[739]. In un'analisi post-hoc dello studio ISCHEMIA, la severità della CAD è risultata associata ad un rischio più elevato di morte per tutte le cause, di IM e dell'endpoint primario[317], maggiormente evidente nei pazienti con malattia multivasale e/o stenosi della LAD prossimale (stenosi di diametro ≥70% alla CCTA).

4.4.2. Ulteriori considerazioni sui pazienti con ridotta funzione sistolica del ventricolo sinistro: vitalità miocardica, rivascolarizzazione e relativa modalità

La cardiomiopatia ischemica è la principale causa di HFrEF e l'insorgenza di nuovi eventi ischemici rappresenta il principale fattore di aggravamento della funzione VS, con un forte impatto sulla sopravvivenza a lungo termine[740]. L'HFrEF ad eziologia ischemica è caratterizzato da danno miocardico irreversibile con la formazione di tessuto cicatriziale alternato a miocardio "vitale" che può essere disfunzionale a causa di episodi ischemici ripetuti (stunning) o ipoperfusione cronica (ibernazione)[741]. Secondo i concetti classici, la rivascolarizzazione combinata con la GDMT migliora sinergicamente la funzione sistolica VS e la prognosi complessiva dei pazienti con HFrEF ad eziologia ischemica, ripristinando una sufficiente perfusione nei segmenti miocardici disfunzionali ma vitali e prevenendo nuovi eventi ischemici[742]. Tuttavia, comporta un aumento del rischio periprocedurale, specialmente nei pazienti con disfunzione VS severa (FEVS ≤35%). Una metanalisi di 26 studi osservazionali per un totale di 4119 pazienti ha mostrato che l'intervento di BPAC può essere eseguito con una mortalità operatoria accettabile (5.4%; IC 95% 4.5-6.4%) e una sopravvivenza attuariale a 5 anni del 75% in pazienti con disfunzione VS severa (frazione di eiezione media preoperatoria 24.7%)[743].

Negli anni '90, alcuni studi osservazionali hanno riportato un miglioramento della sopravvivenza dopo rivascolarizzazione in pazienti con CAD severa, disfunzione VS significativa ed evidenza di vitalità miocardica ai test di imaging[744]. Nello studio PARR-2 (PET and Recovery Following Revascularization), che ha randomizzato 430 pazienti con sospetta cardiomiopatia ischemica ad una strategia guidata dalla PET con 18F-fluorodesossiglucosio o a trattamento standard, è stato riportato un trend non significativo verso un minor rischio di eventi cardiaci a 1 anno nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione guidata dalla PET[745], ma il follow-up a 5 anni non ha mostrato alcuna riduzione complessiva degli eventi cardiaci[746]. Tuttavia, sono stati osservati dei benefici significativi quando le decisioni cliniche erano supportate dalla PET (dopo aver escluso il 25% dei casi per violazione del protocollo)[746]. I risultati positivi di una strategia guidata dalla PET sono stati confermati in analisi post-hoc e in alcuni sottostudi[747,748].

Lo studio STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure), che ha incluso 1212 pazienti con CAD senza patologia del tronco comune e con FEVS ≤35% randomizzati a BPAC più GDMT o GDMT da sola, non è riuscito a raggiungere l'endpoint primario di mortalità per tutte le cause ad un follow-up mediano di 4 anni (HR con BPAC 0.86; IC 95% 0.72-1.04; p=0.12)[53]. Tuttavia, ad un follow-up mediano di 9.8 anni, nei pazienti randomizzati a BPAC vs GDMT da sola è stata evidenziata una riduzione significativa sia della mortalità per tutte le cause sia della mortalità cardiovascolare (rispettivamente, dal 66.1% al 58.9%; HR 0.84; IC 95% 0.73-0.97; p=0.02; e dal 49.3% al 40.5%; HR 0.79; IC 95% 0.66-0.93; p=0.006)[54]. La riduzione della mortalità cardiovascolare mediante BPAC era maggiore nei pazienti con malattia trivasale[54] mentre la riduzione della mortalità per tutte le cause era più elevata nei pazienti più giovani, nei quali la morte cardiovascolare rappresentava una percentuale maggiore di decessi rispetto ai pazienti più anziani (p per interazione =0.004)[749]. La vitalità miocardica è stata valutata mediante SPECT, eco-dobutamina o entrambi nel 50% dei pazienti (298 del gruppo BPAC e 303 del gruppo GDMT)[750]. Non è stata osservata alcuna interazione significativa tra la presenza o meno di vitalità miocardica e il miglioramento della funzione VS o il beneficio in termini di sopravvivenza a lungo termine nel gruppo BPAC rispetto alla GDMT da sola[747,748,750].

Non esistono RCT di confronto diretto tra BPAC e PCI nei pazienti con SC ad eziologia ischemica. I risultati di una metanalisi di 21 studi, per lo più osservazionali ad eccezione di tre trial tra cui lo STICH, pubblicati tra il 1983 e il 2016, depongono a favore dell'intervento di BPAC e della PCI in aggiunta alla GDMT in pazienti appropriati con malattia multivasale e disfunzione sistolica VS; entrambe le modalità di rivascolarizzazione hanno determinato un miglioramento della sopravvivenza a lungo termine rispetto alla GDMT da sola, ma rispetto alla PCI, il BPAC è risultato associato ad un beneficio in termini di sopravvivenza e di minor rischio di IM o reintervento di rivascolarizzazione, con un'incidenza di ictus leggermente superiore [751].

La PCI è sempre più utilizzata rispetto al BPAC per il trattamento dei pazienti con SC ad eziologia ischemica e malattia multivasale, come dimostrato da due grandi registri[752,753]. Sebbene entrambi i registri suggeriscano che nei pazienti con CAD e FEVS ≤35% il BPAC si associ ad un minor rischio di mortalità cardiovascolare e per tutte le cause a lungo termine e ad una minore incidenza di MACE rispetto alla PCI[752,753], è importante interpretare questi studi osservazionali con estrema cautela, date le differenze significative nelle caratteristiche basali, come età, storia di pregresso IM, severità della CAD e completezza della rivascolarizzazione[754]. Per un confronto tra BPAC e PCI nella gestione dello SC ad eziologia ischemica con compromissione severa della funzione VS e CAD multivasale occorre attendere i risultati degli studi in corso (NCT05427370 e NCT05329285).

Nello studio REVIVED-BCIS2 (Percutaneous Revascularization for Ischemic Left Ventricular Dysfunction), che ha randomizzato 700 pazienti con compromissione della funzione VS (FEVS ≤35%), CAD estesa passibile di PCI ed evidenza di vitalità miocardica in almeno quattro segmenti miocardici disfunzionali ad una strategia di PCI più GDMT o GDMT da sola[729], ad un follow-up di 3.4 anni, la PCI non è risultata associata ad una riduzione significativa dell'endpoint primario composito di morte per tutte le cause o riospedalizzazione per SC (HR 0.99; IC 95% 0.78-1.27; p=0.96). I pazienti sottoposti a PCI hanno mostrato un miglioramento lieve e temporaneo dei sintomi e nessun miglioramento incrementale della funzione VS complessiva rispetto alla GDMT.

Un'analisi secondaria prespecificata dello studio REVIVED-BCIS2, condotta nell'87% dei pazienti, non è riuscita a

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

stabilire una correlazione significativa tra l'estensione della vitalità (valutata con RMC o eco-stress con dobutamina) e l'outcome, mettendo quindi in discussione il concetto tradizionale di ibernazione miocardica reversibile per mezzo della rivascolarizzazione[755]. Tuttavia, l'analisi ha evidenziato che quantità maggiori di miocardio non vitale erano correlate ad un aumento del rischio dell'outcome primario, indipendentemente dall'esecuzione o meno della PCI, indicando che la valutazione della vitalità può essere utile per la stratificazione del rischio.

I due principali RCT, STICH e REVIVED-BCIS2, differiscono per vari aspetti. I pazienti dello studio REVIVED-BCIS2 avevano, in media, 10 anni in più rispetto a quelli dello studio STICH e presentavano meno frequentemente una storia di IM (50% vs 78%) o angina in condizioni basali (67% vs 36%). Nel REVIVED-BCIS2 è stato arruolato un minor numero di pazienti con malattia trivasale (38% vs 60%); inoltre, i pazienti hanno ricevuto una terapia per lo SC più moderna e sono stati più spesso trattati con ICD/terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) (21%/53% vs 2%/19%). Infine, la durata del follow-up è stata più breve rispetto agli studi STICH. Tutti questi fattori possono aver contribuito alla mancanza di un qualsiasi effetto della PCI sulla sopravvivenza.

In conclusione, l'eterogeneità dei disegni degli studi, l'inadeguata potenza statistica delle analisi per sottogruppi, la diversità dei metodi di valutazione della vitalità (es. basati sul metabolismo, sulla riserva contrattile o sull'estensione della cicatrice) e la variabilità della quantificazione (dicotomica vs continua) lasciano molte domande aperte su come dovrebbe essere definita la vitalità[756] e quando e perché dovrebbe essere valutata nei pazienti con HFrEF ad eziologia ischemica. Ad esempio, la classica definizione binaria di vitalità miocardica potrebbe trarre vantaggio dai paradigmi più contemporanei e da una maggiore attenzione all'allineamento anatomico tra le aree miocardiche vitali e dalla possibile rivascolarizzazione delle relative arterie tributarie della perfusione[741]. Inoltre, gli obiettivi terapeutici dovrebbero andare oltre il miglioramento della funzione VS regionale e globale, comprendendo la protezione contro lo sviluppo di nuovi eventi ischemici[727] e le conseguenti aritmie potenzialmente letali. Pertanto, è necessario un approccio integrato, che includa specialisti altamente qualificati in imaging, SC, aritmie e rivascolarizzazione, per una gestione ottimale del paziente e per conseguire i migliori outcome.

4.4.3. Considerazioni aggiuntive – rivascolarizzazione completa versus incompleta

La rivascolarizzazione completa con il trattamento di tutti i vasi e di tutte le lesioni responsabili dell'ischemia è da preferire alla rivascolarizzazione incompleta[757]. Tuttavia, vari fattori possono influire sulla fattibilità della rivascolarizzazione completa, come il contesto clinico, le comorbilità, le caratteristiche anatomiche e procedurali, l'età avanzata e la fragilità[758,759]. Inoltre, resta da chiarire se la rivascolarizzazione completa debba focalizzarsi sull'outcome anatomico o funzionale. Nel gruppo PCI dello studio SYNTAX (SYNergy Between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery), un SYNTAX score residuo più elevato, indicativo di una rivascolarizzazione anatomica incompleta, è risultato associato ad una mortalità più elevata[760]. Tuttavia, l'outcome di una rivascolarizzazione anatomicamente incompleta ma funzionalmente completa mediante PCI si è dimostrato migliore rispetto ad una rivascolarizzazione anatomicamente completa[49,308,761]. Da sottolineare che alcuni studi recenti suggeriscono che livelli significativi di ischemia residua possono persistere nonostante buoni risultati angiografici dopo stenting coronarico complesso.

Alcuni report indicano che la rivascolarizzazione incompleta si associa ad un aumento della mortalità rispetto alla rivascolarizzazione completa[762]. Inoltre, la rivascolarizzazione incompleta non intenzionale sembra essere un marker surrogato della complessità anatomica e delle comorbilità, predisponendo a una più rapida progressione della CAD nativa[760,763]. Un importante fattore predittivo della rivascolarizzazione anatomica incompleta mediante PCI è rappresentato dalla presenza di occlusione totale cronica. Alcuni studi randomizzati hanno mostrato un miglioramento dell'angina e della QoL con la PCI delle lesioni da occlusione totale cronica[764,765], ma non sono riusciti a dimostrare alcuna riduzione del rischio di mortalità e dell'incidenza di IM[764-767].

Nei pazienti con CAD multivasale ad alto rischio, la rivascolarizzazione anatomica incompleta si registra più frequentemente in quelli trattati con PCI rispetto a quelli trattati con BPAC, con un'incidenza nel range di 32-56% per la PCI e di 30-37% per l'intervento di BPAC[759,762,768]. Tuttavia, l'interpretazione di questi dati è problematica per diversi fattori. In primo luogo, non esiste una definizione univoca di rivascolarizzazione completa[769,770]. In secondo luogo, sebbene la completezza della rivascolarizzazione con PCI possa essere valutata immediatamente dopo la procedura, molti pazienti necessitano di procedure stadiate per ottenere una rivascolarizzazione completa. In terzo luogo, entro il primo anno dall'intervento di BPAC, il 20-40% dei pazienti può manifestare un fallimento del graft asintomatico che viene rilevato alla CCTA[771-773]. Pertanto, la scelta di una modalità di rivascolarizzazione non può basarsi esclusivamente sulla completezza della rivascolarizzazione, ma piuttosto dovrebbe essere determinata attraverso un processo decisionale condiviso e una valutazione dei rischi e benefici.

4.4.4. Valutazione del rischio clinico e della complessità anatomica

Nel corso degli anni sono stati compiuti numerosi avanzamenti tecnici sia nell'intervento di BPAC che nella PCI che hanno permesso di ottenere migliori outcome clinici[774,775]; tuttavia, il potenziale beneficio della rivascolarizzazione deve essere attentamente soppesato in rapporto al rischio procedurale. Il modello di rischio STS-PROM (Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality) si è dimostrato più efficace del modello di rischio EuroSCORE II nel predire la mortalità perioperatoria e le complicanze nei pazienti sottoposti ad intervento di BPAC grazie alla sua calibrazione continua[776], oltre ad essere dotato di una soddisfacente capacità discriminante per mortalità da ogni causa a 30 giorni nei pazienti sottoposti a BPAC, consentendo di differenziare il rischio di mortalità operatoria alto (>8%) e intermedio (4-8%) da quello basso (<4%). Sebbene sia stato progettato fondamentalmente per la valutazione del rischio operatorio, lo score STS-PROM può essere utilizzato anche per valutare il rischio di rivascolarizzazione con PCI nei pazienti con malattia multivasale, dato che studi recenti[326] hanno mostrato tassi di mortalità simili tra PCI e BPAC. Tuttavia, nei pazienti con LMCAD inclusi nello studio EXCEL (Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization), i modelli di rischio STS sono risultati efficaci nel predire l'outcome del BPAC ma non della PCI per quanto riguarda la mortalità perioperatoria e l'insufficienza re-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

nale[777]. Occorre notare che il modello STS per il rischio di ictus ha dimostrato una resa migliore nel predire l'outcome della PCI rispetto al BPAC. Sono necessari strumenti predittivi del rischio più accurati per stimare con precisione gli eventi avversi dopo rivascolarizzazione per LMCAD sia con BPAC che con PCI. Anche altri fattori clinici, come la fragilità o la cirrosi epatica[778,779], possono comportare un aumento della mortalità postoperatoria e dovrebbero quindi essere presi in considerazione durante il processo decisionale[780].

Il SYNTAX score è stato sviluppato in modo prospettico come strumento di stratificazione angiografica per quantificare la complessità delle lesioni coronariche nei pazienti con malattia del tronco comune della coronaria sinistra (LMCA) o CAD multivasale e aiutare i medici a selezionare la modalità di rivascolarizzazione più appropriata durante la discussione in Heart Team[781]. Tuttavia, il SYNTAX score presenta dei limiti. In primo luogo, il calcolo dello score richiede tempo in quanto è necessaria una valutazione angiografica dettagliata di ciascuna lesione. In secondo luogo, è gravato da una considerevole variabilità interosservatore, con una scarsa correlazione tra lo score calcolato dal core lab e quello calcolato dall'operatore[779]. In terzo luogo, è uno score anatomico in grado di quantificare l'ostruzione ma non il burden di placca. In quarto luogo, non tiene conto delle variabili fisiologiche e cliniche[782]. Le tecniche di "machine learning" possono semplificare tale procedimento, generando informazioni prognostiche superiori agli score di rischio clinico[783] e utili ai fini del processo decisionale.

Il SYNTAX score II è stato sviluppato combinando caratteristiche cliniche e anatomiche nell'ottica di orientare meglio il processo decisionale tra BPAC e PCI rispetto al SYNTAX score anatomico[784,785]. L'utilità del SYNTAX score II è stata dimostrata in diversi studi[785-787], ma nello studio EXCEL ha comportato una sovrastima della mortalità per tutte le cause a 4 anni[788]. La versione aggiornata, SYNTAX score II 2020, basato sui dati del SYNTAXES (SYNTAX Extended Survival) con validazione esterna nelle popolazioni degli studi FREEDOM, BEST e PRECOMBAT[789], ha mostrato una modesta capacità discriminante nel predire l'occorrenza di MACE a 5 anni (c-index per PCI e BPAC di 0.62 e 0.67, rispettivamente) e una capacità discriminante accettabile nel predire la mortalità a 10 anni. In un altro studio di validazione, lo score ha dimostrato una capacità discriminante accettabile per mortalità da ogni causa a 5 anni in una coorte giapponese con LMCAD e/o CAD multivasale[787], ma deve ancora essere validato in studi prospettici[783].

Lo score BCIS-JS (British Cardiovascular Intervention Society myocardial jeopardy score), un'alternativa al SYNTAX score che consente di valutare la severità e l'estensione della CAD, si è dimostrato efficace nel predire la mortalità dopo PCI e nel valutare la completezza della rivascolarizzazione[790], ma non è così comunemente usato come il SYNTAX score.

4.4.5. Scelta della modalità di rivascolarizzazione miocardica

In caso di insuccesso della sola GDMT, entrambe le modalità di rivascolarizzazione miocardica – PCI e BPAC – possono ottenere outcome eccellenti, anche se con meccanismi diversi, in pazienti adeguatamente selezionati.

4.4.5.1. Pazienti con malattia coronarica mono- o bivasale

Le evidenze derivate da studi randomizzati e da analisi per sottogruppi degli studi che hanno arruolato uno spettro più ampio di pazienti con CAD hanno mostrato performance simili della PCI e del BPAC nei pazienti con CAD mono- o bivasale, con o senza il coinvolgimento della LAD prossimale, in termini di morte, ictus e IM[797]. Nei pazienti con lesioni complesse della LAD, la necessità di reintervento tardivo è più frequente post-PCI che post-BPAC[797], anche se l'intervento di BPAC, essendo una procedura più invasiva, non è scevro da rischi intrinseci e comporta una degenza ospedaliera prolungata e tempi più lungi di guarigione[758].

4.4.5.2. Pazienti con lesioni del tronco comune non protetto

Negli ultimi 20 anni, diversi studi hanno confrontato la PCI e il BPAC in pazienti con CAD multivasale con o senza lesioni del LMCA non protetto[326,728,730,798-801] (Tabella 9). I pazienti inclusi in questi studi dovevano soddisfare i criteri di eleggibilità sia per BPAC che per PCI con un livello di rischio accettabile e la loro anatomia coronarica doveva consentire la rivascolarizzazione completa mediante entrambe le procedure. Tuttavia, i rigorosi criteri di inclusione hanno portato ad arruolare solo una minima percentuale di pazienti idonei (compresa tra il 6% e il 40%)[798,801] e popolazioni relativamente giovani (età media <66 anni) con un minor carico di comorbilità[728,730,798,801].

Le metanalisi degli RCT hanno dimostrato un analogo rischio di morte per BPAC e PCI per LMCAD, anche nei pazienti con un SYNTAX score alto, fino a 5-10 anni dopo l'intervento. Tuttavia, il rischio di ictus si è dimostrato più elevato con l'intervento di BPAC, mentre il rischio di IM spontaneo è risultato più elevato con la PCI[728,730,800,802-804]. In una metanalisi di dati individuali di quattro studi randomizzati[730], la mortalità a 5 anni non è risultata significativamente differente nei pazienti trattati con PCI vs BPAC (11.2% vs 10.2%; HR 1.10; IC 95% 0.91-1.32; p=0.33; differenza di rischio assoluto 0.9%). Un effetto simile del trattamento è stato osservato per la mortalità a 10 anni (22.4% vs 20.4%; HR 1.10; IC 95% 0.93-1.29; p=0.25; differenza di rischio assoluto 2.0%). L'incidenza di IM spontaneo è risultata più bassa nel braccio BPAC (6.2% vs 2.6%; HR 2.35; IC 95% 1.71-3.23; p<0.0001; differenza di rischio assoluto 3.5%), mentre i risultati dell'IM periprocedurale differivano a seconda che l'analisi utilizzasse la definizione del protocollo o la definizione universale di IM (disponibile solo per due studi). Nel complesso non sono state osservate differenze significative nell'incidenza di ictus (2.7% vs 3.1%; HR 0.84; IC 95% 0.59-1.21; p=0.36; differenza di rischio assoluto -0.4%). Tuttavia, in un'analisi prespecificata dei primi 12 mesi di follow-up, l'incidenza di ictus è risultata inferiore dopo PCI vs BPAC (0.6% vs 1.6%; HR 0.37; IC 95% 0.19-0.69; p=0.002; differenza di rischio assoluto -1.0%)[782]. L'analisi per sottogruppi basata sul SYNTAX score e sul numero degli ulteriori vasi coronarici coinvolti non ha rivelato alcuna differenza nella mortalità per tutte le cause tra BPAC e PCI nei pazienti con un SYNTAX score ≤32 o che presentavano stenosi del LMCA con o senza malattia monovasale. Tuttavia, è stato osservato un trend verso una maggiore mortalità per tutte le cause con PCI nei pazienti con un SYNTAX score >32 (HR 1.30; IC 95% 0.92-1.84) e/o stenosi del LMCA con malattia bi- o trivasale (HR 1.25; IC 95% 0.97-1.60)[782]. Da sottolineare che la stenosi del LMCA con interessamento della biforcazione distale nel 75% dei pazienti e l'assenza di lesioni alla biforcazione non hanno avuto alcun impatto sulla mortalità[730]. Le lesioni vere di biforcazione del tronco comune (Medina tipo 1,1,1 o 0,1,1 con un restringimento >50% del ramo principa-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Tabella 9. Riassunto delle evidenze derivate dai trial sul confronto tra procedura coronarica percutanea versus bypass aortocoronarico nei pazienti con malattia del tronco comune.

Studio	Popolazione	Endpoint primario	Follow-up	Risultati
PRECOMBAT (non inferiorità)[814]	600 pazienti con LMCAD di nuova diagnosi e angina stabile, angina instabile, ischemia silente o IM senza sopraslivellamento del tratto ST	Mortalità da ogni causa, IM, ictus o rivascolarizzazione del vaso target guidata dall'ischemia	2 anni	Follow-up ad 1 anno: incidenza dell'endpoint primario 8.7% vs 6.7% per PCI vs BPAC; differenza del rischio assoluto 2% (IC 95% -1.6, 5.6%), p per non inferiorità =0.01 Follow-up a 2 anni: incidenza dell'endpoint primario 12.2% vs 8.1% per PCI vs BPAC (HR 1.50, IC 95% 0.90-2.52, p=0.12)
PRECOMBAT (follow-up esteso)[815]			5 anni	Incidenza dell'endpoint primario 17.5% vs 14.3% per PCI vs BPAC (HR 1.27, IC 95% 0.84-1.90, p=0.26)
PRECOMBAT (follow-up esteso)[816]			11.3 anni (mediano)	Incidenza dell'endpoint primario 29.8% vs 24.7% per PCI vs BPAC (HR 1.25, IC 95% 0.93-1.69)
SYNTAX[817]	1800 pazienti con malattia trivasale (n=1095) e LMCAD (n=795) de novo	Morte da ogni causa, IM e reintervento di rivascolarizzazione	1 anno	Nel gruppo LMCAD: incidenza dell'endpoint primario 15.8% vs 13.7% per PCI vs BPAC (p=0.44)
SYNTAX[818]			3 anni	Nel gruppo LMCAD: incidenza dell'endpoint primario 26.8% vs 22.3% per PCI vs BPAC (p=0.20)
SYNTAX[813]			5 anni	Nel gruppo LMCAD: incidenza dell'endpoint primario 36.9% vs 31.0% per PCI vs BPAC (HR 1.25, IC 95% 0.93-1.69, p=0.12)
SYNTAX (follow-up esteso)[795]		Morte da ogni causa	10 anni	Nel gruppo LMCAD: incidenza dell'endpoint primario 27% vs 28% per PCI vs BPAC (HR 0.92, IC 95% 0.69-1.22)
NOBLE (ipotesi di non inferiorità)[819]	1201 pazienti con LMCAD e angina stabile, angina instabile o IM senza sopraslivellamento del tatto ST	Morte da ogni causa, IM non procedurale, reintervento di rivascolarizzazione o ictus	3.1 anni (medio)	Incidenza dell'endpoint primario 28% vs 18% per PCI vs BPAC (HR 1.51, IC 95% 1.13-2.00, p per superiorità =0.004)
NOBLE (follow-up esteso)[820]			4.9 anni (medio)	Incidenza dell'endpoint primario 28% vs 19% per PCI vs BPAC (HR 1.58, IC 95% 1.24-2.01, p per superiorità <0.001)
EXCEL (ipotesi di non inferiorità)[821]	1905 pazienti con LMCAD di complessità anatomica intermedio-bassa (SYNTAX score ≤32)	Morte da ogni causa, ictus o IM	3 anni (mediano)	Incidenza dell'endpoint primario 15.4% vs 14.7% per PCI vs BPAC, differenza di rischio assoluto 0.7% (limite superiore di confidenza 97.5%: 4%, p per non inferiorità =0.02) (HR 1.00, IC 95% CI 0.79-1.26, p per superiorità =0.98)
EXCEL (follow-up esteso)[822]			5 anni	Incidenza dell'endpoint primario 22.0% vs 19.2% per PCI vs BPAC, differenza di rischio assoluto 2.8% (IC 95% -0.9, 6.5, p=0.13) (OR 1.19, IC 95% 0.95-1.50)

BPAC, bypass aortocoronarico; HR, hazard ratio; IC, intervallo di confidenza; IM, infarto miocardico; LMCAD, malattia del tronco comune; OR, odds ratio; PCI, procedura coronarica percutanea.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

le e di quello collaterale con un diametro di riferimento ≥2.75 mm)[805], che necessitano spesso del trattamento con tecnica a due stent, si associano ad outcome clinico sfavorevole rispetto alle lesioni che non coinvolgono la biforcazione[806-808]. Nonostante gli eccellenti risultati dopo stenting della biforcazione del LMCA all'angiografia, il 13% dei pazienti presenta ancora ischemia residua a sua volta associata a una maggiore mortalità cardiovascolare a lungo termine[809]. L'utilizzo dell'imaging con guida intracoronarica per ottimizzare l'espansione dello stent e prevenire l'intrappolamento del ramo collaterale può migliorare l'outcome dopo PCI per lesioni di biforcazione del LMCA[810].

L'esperienza dell'operatore può influire significativamente sull'outcome dopo procedure interventistiche. In uno studio monocentrico condotto in Cina, gli operatori con un elevato volume di procedure (>15 all'anno) hanno ottenuto un outcome migliore nei pazienti sottoposti a PCI per LMCA non protetto[811]. Un'analisi dei dati di outcome del database nazionale della British Cardiovascular Intervention Society su 6724 pazienti sottoposti a PCI per LMCA non protetto tra il 2012 e il 2014 ha riportato che il volume delle procedure eseguite dall'operatore gioca un ruolo significativo nel determinare l'outcome post-PCI[812]. Per quanto gli operatori ad alto volume abbiano eseguito la PCI in pazienti con un maggiore burden di comorbilità e con CAD più complessa rispetto agli operatori a basso volume, la sopravvivenza a 12 mesi è stata inferiore negli operatori ad alto volume [odds ratio (OR) 0.54; IC 95% 0.39-0.73]. È stata osservata una stretta correlazione tra il volume di procedure dell'operatore ed una migliore sopravvivenza a 12 mesi (p<0.001).

Una task force congiunta ESC/EACTS (European Association for Cardio-Thoracic Surgery) del 2022 ha esaminato le raccomandazioni delle linee guida del 2018 sulla rivascolarizzazione della LMCAD in pazienti chirurgici a basso rischio con anatomia idonea per PCI o BPAC[782]. La revisione si è basata principalmente su una recente metanalisi di dati individuali[730] che ha valutato l'outcome a lungo termine dopo BPAC o PCI per LMCAD in quattro studi clinici randomizzati per un totale di 4394 pazienti condotti tra marzo 2005 e gennaio 2015. La revisione ha confermato che nei pazienti con SCC stabile con LMCAD che necessitano di rivascolarizzazione, entrambe le opzioni di trattamento sono clinicamente ragionevoli, ma occorre tenere conto delle preferenze del paziente, dell'expertise e del volume di procedure degli operatori locali. È stato proposto che la rivascolarizzazione con BPAC sia l'opzione raccomandata, con indicazione di classe I e LOE A, mentre la PCI sia complessivamente raccomandata con indicazione di classe IIa e LOE A. Queste linee guida confermano che, nei pazienti idonei ad entrambe le modalità di rivascolarizzazione, il BPAC è raccomandato quale modalità di rivascolarizzazione preferenziale rispetto alla PCI, in considerazione del minor rischio di IM e di reintervento[730,782], riconoscendo inoltre che nei pazienti con stenosi significativa del LMCA di bassa complessità (SYNTAX score ≤22), in cui la PCI può fornire una rivascolarizzazione completa equivalente al BPAC, la PCI è raccomandata in alternativa al BPAC, in considerazione della minore invasività e dell'analoga sopravvivenza[718,728,730,802,813].

4.4.5.3. Pazienti con malattia coronarica multivasale

Negli studi randomizzati SYNTAX e SYNTAXES di confronto tra PCI vs BPAC in pazienti con CAD multivasale associata o meno a LMCAD non protetto, sono state riportate delle differenze in termini di sopravvivenza e libertà da eventi cardiovascolari in base al SYNTAX score[795,798,823]. Recentemente, al follow-up di 10 anni del SYNTAX (studio SYNTAXES), le due modalità di rivascolarizzazione sono risultate associate ad una analoga mortalità per tutte le cause[795], ma nei pazienti con SYNTAX score ≥33 randomizzati a PCI è stata rilevata una mortalità significativamente più elevata (HR 1.41; IC 95% 1.05-1.89)[795]. Nei i pazienti con CAD multivasale complessa affetti da DM è stato evidenziato un significativo divario di mortalità a 5 anni tra PCI e BPAC (15.7% post-PCI vs 10.7% post-BPAC; HR 1.44; IC 95% 1.20-1.77; p=0.0001)[728].

Nello studio FREEDOM (Strategies for Multivessel Revascularization in Patients with Diabetes), che ha incluso 1900 pazienti diabetici con malattia multivasale senza LMCAD randomizzati a BPAC vs PCI (con DES di prima generazione), i risultati a lungo termine con un follow-up mediano di 3.8 anni [range interquartile (IQR) 2.5-4.9 anni] hanno mostrato una mortalità per tutte le cause più elevata nel gruppo PCI vs BPAC (24.3% vs 18.3%; p=0.01)[801]. Di tutti i centri che hanno preso parte allo studio, solo 25 hanno accettato di partecipare al follow-up esteso del FREEDOM e, quindi, solo il 49.6% dei pazienti è stato seguito per un massimo di 8 anni, limitando così la potenza statistica. Tuttavia, al follow-up non sono state riportate differenze significative nella mortalità per tutte le cause registrata con le due modalità di rivascolarizzazione (PCI vs CABG: 23.7% vs 18.7%; HR 1.32; IC 95% 0.97-1.79; p=0.076). All'analisi multivariata è stata osservata un'interazione significativa tra l'età del paziente e il beneficio in termini di sopravvivenza a lungo termine nel gruppo BPAC, in base alla quale i pazienti di età inferiore all'età mediana all'ingresso nello studio (63.3 anni) hanno tratto maggior beneficio dall'intervento di BPAC: nei pazienti di età ≤63.3 anni la mortalità è stata del 20.7% (PCI) vs 10.2% (BPAC) mentre nei pazienti di età >63.3 anni è stata del 26.3% vs 27.6% (p per interazione =0.01)[824].

4.4.5.4. Impatto della guida di pressione intracoronarica nei pazienti con malattia coronarica multivasale sottoposti a procedura coronarica percutanea

Negli studi clinici condotti in pazienti con CAD multivasale sono stati documentati in maniera univoca tassi di reintervento più elevati dopo PCI vs BPAC, con un impatto significativo sull'outcome[825], seppur in diminuzione con l'utilizzo dei moderni DES[725,795,802,820]. L'impiego della FFR per guidare la PCI è risultato associato a tassi di rivascolarizzazione più bassi rispetto alla PCI con guida angiografica e ad un minor numero di stent utilizzati[826].

Nello studio FAME 3, che ha randomizzato 1500 pazienti con CAD trivasale senza interessamento del LMCA a PCI guidata dalla FFR con impianto di DES di seconda generazione (a rilascio di zotarolimus in polimero durevole) o ad intervento di BPAC[326], ad 1 anno di follow-up l'incidenza dell'endpoint composito primario costituito da eventi cardio-cerebrovascolari avversi maggiori (MACCE) (morte da ogni causa, IM, ictus, necessità di reintervento o eventi cerebrovascolari) è risultata del 10.6% nei pazienti sottoposti a PCI guidata dalla FFR e del 6.9% nei pazienti sottoposti a chirurgia con BPAC (HR 1.5; IC 95% 1.1-2.2), non raggiungendo l'obiettivo di non inferiorità (p=0.35 per non inferiorità)[326]. A 3 anni di follow-up è stata confermata un'incidenza di MACCE significativamente più elevata nel gruppo PCI vs BPAC (18.6% vs 12.5%; HR 1.5; IC 95% 1.2-2.0; p=0.002); tuttavia, non sono state riscontrate

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

differenze nell'incidenza del composito di morte, IM o ictus dopo PCI FFR-guidata vs BPAC (12.0% vs 9.2%; HR 1.3; IC 95% 0.98-1.83; p=0.07). Nei due gruppi è stata evidenziata un'analoga mortalità (4.1% vs 3.9%; HR 1.0; IC 95% 0.6-1.7; p=0.88) e incidenza di ictus (1.6% vs 2.0%; HR 0.8; IC 95% 0.4-1.7; p=0.56), mentre l'IM si è verificato più frequentemente dopo PCI (7.0% vs 4.2%; HR 1.7; IC 95% 1.1-2.7; p=0.02)[827], così come la necessità di reintervento (11.1% vs 5.9%; HR 1.9; IC 95% 1.3-2.7; p=0.001). Da sottolineare che sia dopo PCI che dopo BPAC, l'incidenza di eventi è risultata inferiore (con quasi un dimezzamento della mortalità) rispetto alla coorte SYNTAX di pazienti con CAD trivasale. Tra le due modalità di rivascolarizzazione si osservava una differenza meno marcata nell'incidenza di IM, probabilmente per effetto dei progressi procedurali compiuti in entrambi gli interventi e dei miglioramenti nella GDMT. Nei pazienti con CAD meno complessa (SYNTAX score ≤22) è stato documento un outcome favorevole alla stregua di quello registrato dopo intervento di BPAC.

4.4.5.5. Procedura coronarica percutanea virtuale: mappaggio della pressione intracoronarica in combinazione con l'anatomia coronarica per la pianificazione della procedura

Vi sono evidenze sempre più numerose sull'impatto della misurazione di FFR/iFR/QFR sull'outcome post-PCI[828-833]. Un quarto di questi pazienti presenta ischemia residua (FFR <0.80 o iFR ≤0.89) dopo PCI con guida angiografica eseguita con successo, con circa l'80% dei casi dovuti a lesioni focali non identificate dalla sola angiografia[830]. In uno studio randomizzato è stato riportato che la determinazione di iFR/FFR post-PCI può essere migliorata se si esegue un ulteriore intervento intracoronarico, ad esempio mediante post-dilatazione o impianto di stent aggiuntivo, anche se un valore ≤0.80 è stato comunque documentato nel 18% dei casi[829]. I risultati preliminari dimostrano che la misurazione invasiva della pressione intracoronarica basata sull'iFR durante "pullback" o con mappaggio del QFR congiuntamente alle informazioni sull'anatomia coronarica ottenute all'ICA fornisce una stima accurata della pressione coronarica post-PCI per qualsiasi combinazione di posizione e lunghezza dello stent, come parte di un approccio di "PCI virtuale"[348,834], portando a modificare la pianificazione procedurale in circa il 30% dei casi[835]. Nello studio AQVA (Angio-based Quantitative Flow Ratio Virtual PCI Versus Conventional Angio-guided PCI in the Achievement of an Optimal Post-PCI QFR) (n=300), una strategia di PCI virtuale basata su QFR/ICA è risultata associata a percentuali più elevate di QFR ≥0.90 post-PCI rispetto alla PCI guidata dall'angiografica (93.4% vs 84.9%, p=0.009)[836]. Nell'ottica di chiarire ulteriormente questo aspetto e migliorare l'outcome clinico post-PCI è attualmente in corso lo studio DEFINE GPS (NCT04451044) che sta valutando il beneficio clinico del mappaggio pre-procedurale della pressione coronarica con determinazione dell'iFR durante pullback e con "PCI virtuale".

La PCI virtuale può essere condotta combinando le informazioni anatomiche acquisite alla CCTA con quelle della FFR-CT. La PCI virtuale basata su FFR-CT/CCTA presenta in teoria due vantaggi rispetto a quella basata sull'ICA: (a) non necessita di indagine invasiva e (b) fornisce informazioni sulla composizione della parete vasale e della placca[837]. È stato dimostrato che la PCI virtuale basata su FFR-CT/CCTA consente di stimare con accuratezza la FFR post-PCI[838] e di modificare la pianificazione della PCI nel 31% delle lesioni e nel 45% dei pazienti[839]. Lo studio in corso Precise Procedural and PCI Plan (P4) (NCT05253677) sta valutando il beneficio clinico della PCI virtuale basata sull'iFR per chiarire ulteriormente questo aspetto e migliorare l'outcome clinico post-PCI.

4.4.5.6. Impatto della guida con imaging intracoronarico sui pazienti con malattia coronarica multivasale sottoposti a procedura coronarica percutanea

Recentemente, tre studi randomizzati di ampie dimensioni hanno valutato il beneficio clinico dell'imaging intracoronarico durante PCI "complessa", utilizzando principalmente l'IVUS (74% IVUS, 26% OCT) in uno studio (RENOVATE-COMPLEX PCI[840]) e l'OCT negli altri due (OCTOBER[810] e ILUMIEN IV[841]). Da sottolineare che, mentre gli studi OCTOBER (lesioni vere di biforcazione) e RENOVATE-COMPLEX PCI (lesioni vere di biforcazione, lesioni lunghe, lesioni da occlusione totale cronica) si sono concentrati su lesioni "anatomicamente" complesse, nello studio ILUMIEN IV la "complessità" è stata definita in base al contesto clinico (DM e STEMI/NSTEMI) e/o alle caratteristiche anatomiche delle lesioni.

Nello studio RENOVATE-COMPLEX PCI, ad un follow-up di 2 anni la PCI guidata dall'imaging intravascolare ha determinato un minor rischio del composito di morte per cause cardiache, IM correlato al vaso target o rivascolarizzazione del vaso target guidata dai reperti clinici rispetto alla PCI guidata dall'angiografia (7.7% vs 12.3%; HR 0.64; IC 95% 0.45-0.89; p=0.008)[840].

Nello studio OCTOBER, a 2 anni di follow-up la PCI guidata dall'OCT è risultata associata ad una minore incidenza del composito di morte per cause cardiache, IM del vaso target o rivascolarizzazione della lesione target guidata dall'ischemia rispetto alla PCI guidata dall'angiografia (10.1% vs 14.1%; HR 0.70; IC 95% 0.50-0.98; p=0.035)[810]. Nello studio ILUMIEN IV, la PCI guidata dall'OCT non ha determinato alcuna riduzione dell'incidenza dell'endpoint primario di efficacia costituito dal fallimento del vaso target, definito come morte per cause cardiache, IM del vaso target o rivascolarizzazione del vaso target guidata dall'ischemia (7.4% vs 8.2%; HR 0.90; IC 95% 0.67-1.19; p=0.45), mentre l'incidenza di trombosi dello stent certa/probabile è risultata significativamente inferiore con la guida OCT rispetto alla guida angiografica (0.5% vs 1.4%; HR 0.36; IC 95% 0.14-0.91; p=0.02)[841].

4.4.5.7. Rivascolarizzazione ibrida in pazienti con malattia coronarica multivasale

Il graft arterioso con arteria mammaria interna sinistra (LIMA) su LAD e il graft arterioso multiplo si associano ad un minor rischio di occlusione del graft, prolungando di conseguenza l'efficacia della rivascolarizzazione dopo intervento di BPAC[842,843]. La rivascolarizzazione ibrida della CAD multivasale mediante BPAC in minitoracotomia (MIDCAB) della LAD associato a PCI delle restanti arterie può rappresentare un'opzione alternativa. La rivascolarizzazione ibrida "off-pump" sembrerebbe un'opzione adatta per i pazienti con un rischio chirurgico moderato-alto, in quanto può essere eseguita senza l'uso di bypass cardiopolmonare. Nonostante questi presupposti invitanti, la strategia ibrida viene adottata in un numero estremamente limitato di casi, rappresentando circa lo 0.1% di tutte le rivascolarizzazioni chirurgiche[844]. Sono disponibili solamente pochi dati di confronto tra rivascolarizzazione ibrida vs BPAC convenzionale o PCI. Secondo ampi dati di registro,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

la strategia ibrida rispetto alla sola PCI si associa ad un'incidenza più elevata di sanguinamento, insufficienza renale, IM e scompenso cardiaco[844], ma in uno studio randomizzato molto piccolo è stato riportato un analogo outcome clinico al follow-up a lungo termine[845]. Difficilmente saranno realizzati RCT di più ampie dimensioni che valutino tale questione. Il recente Hybrid Trial sponsorizzato dal National Heart, Lung, and Blood Institute (Hybrid Coronary Revascularization Trial; NCT03089398) è stato interrotto anticipatamente per scarso arruolamento dopo l'inclusione di soli 200 pazienti in 5 anni.

4.4.6. Processo decisionale condiviso tra medico e paziente in merito all'esecuzione e alla modalità dell'intervento di rivascolarizzazione

Il processo decisionale condiviso tra paziente e operatore sanitario, basato sull'assistenza incentrata sul paziente, è da ritenersi di primaria importanza nel definire il percorso terapeutico più appropriato. Le componenti fondamentali del processo decisionale condiviso includono: una spiegazione completa e accurata della malattia, la presentazione e la descrizione delle opzioni terapeutiche e la discussione dei potenziali rischi, benefici e dell'impatto sulla QoL correlati a ciascuna procedura, tenendo conto delle preferenze e degli obiettivi del paziente e fornendo informazioni dettagliate sugli step del decorso post-procedurale e del follow-up. Una scarsa condivisione del processo decisionale è risultata associata ad un outcome fisico e mentale sfavorevole, ad una minore aderenza alla terapia e ad un incremento del numero di visite al Pronto Soccorso[846-848]. Il processo decisionale condiviso con il coinvolgimento dei familiari agli incontri favorisce una maggiore fiducia del paziente nel proprio medico e, di conseguenza, una maggiore aderenza alle decisioni terapeutiche. Il processo decisionale condiviso e l'educazione medica del paziente, che tenga conto delle sue caratteristiche, del suo stato mentale, dei suoi valori culturali e del suo livello di istruzione, determinano una maggiore consapevolezza del paziente, un miglioramento della QoL e livelli più bassi di ansia e depressione[849-851].

È estremamente importante adoperare un linguaggio facilmente comprensibile e discutere con il paziente ed i suoi familiari dei rischi e benefici a breve termine correlati alla procedura e di quelli a lungo termine, come la sopravvivenza, il sollievo dai disturbi dell'angina, la QoL, la potenziale necessità di un reintervento tardivo, la necessità di misure preventive e le incertezze che caratterizzano ciascuna strategia di trattamento. Anche se le attuali raccomandazioni si basano principalmente sulla capacità di un trattamento di ridurre il rischio di eventi avversi, nonché di migliorare la sopravvivenza, sta emergendo un interesse sempre maggiore per i PROMs[852]. Il paziente è interessato a sapere in che maniera il trattamento raccomandato influisca non solo sulla prognosi ma anche sulla QoL secondo il suo modo di percepirla[853]. Deve essere rispettato il diritto del paziente di rifiutare l'opzione di trattamento raccomandata dall'Heart Team e, nel caso di rifiuto del trattamento raccomandato, questo deve essere riportato per iscritto dopo che il paziente sia stato adeguatamente informato. In questi casi, l'Heart Team può proporre al paziente un'opzione di trattamento alternativa.

L'Heart Team multidisciplinare, in sede o in collaborazione con un altro centro (centro Hub-Spoke) – con il coinvolgimen-

Tabella 22 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'intervento di rivascolarizzazione nei pazienti con sindrome coronarica cronica (Tabella 22 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Decisione informata e condivisa		
Si raccomanda che i pazienti candidati a rivascolarizzazione percutanea o chirurgica vengano adeguatamente informati circa i benefici, i rischi, le conseguenze terapeutiche e i trattamenti alternativi alla rivascolarizzazione, nell'ambito di un processo decisionale clinico condiviso[847,848,857].	I	C
Per i casi clinici complessi, nell'ottica di definire la strategia terapeutica ottimale, in particolar modo quando sia l'intervento di BPAC che la PCI siano parimenti indicati, si raccomanda una discussione in Heart Team, con il coinvolgimento di un cardiologo interventista, un cardiochirurgo, un cardiologo non interventista e altri specialisti se opportuno, allo scopo di stabilire il trattamento più appropriato per migliorare l'outcome e la qualità di vita del paziente.	I	C
Si raccomanda di comunicare la proposta dell'Heart Team in maniera estremamente equilibrata e adoperando un linguaggio comprensibile per il paziente.	I	C
Si raccomanda che la decisione in merito all'intervento rivascolarizzazione e alla relativa modalità sia incentrata sul paziente, tenendo conto delle sue preferenze, del livello di alfabetizzazione sanitaria, dei fattori culturali e del supporto sociale[849-851].	I	C
Si raccomanda che l'Heart Team (in sede o in collaborazione con un altro centro) predisponga dei protocolli istituzionali per l'implementazione della strategia di rivascolarizzazione più appropriata in conformità con le attuali linee guida[855,856,858].	I	C
Intervento di rivascolarizzazione per migliorare l'outcome		
Nei pazienti con sindrome coronarica cronica e frazione di eiezione ventricolare sinistra >35%		
Nei pazienti con SCC e FEVS >35%, la rivascolarizzazione miocardica, in aggiunta alla terapia medica diretta dalle linee guida, è raccomandata in presenza di stenosi del tronco comune funzionalmente significativa per migliorare la sopravvivenza[718,719,859,860].	I	A

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Nei pazienti con SCC e FEVS >35%, la rivascolarizzazione miocardica, in aggiunta alla terapia medica diretta dalle linee guida, è raccomandata in presenza di malattia trivasale funzionalmente significativa per migliorare la sopravvivenza a lungo termine e ridurre la mortalità cardiovascolare a lungo termine e il rischio di infarto miocardico spontaneo[55,56,317,732-734].	I	A
Nei pazienti con SCC e FEVS >35%, la rivascolarizzazione miocardica, in aggiunta alla terapia medica diretta dalle linee guida, è raccomandata in presenza di malattia mono- o bivasale funzionalmente significativa con interessamento della LAD prossimale per ridurre la mortalità cardiovascolare a lungo termine e il rischio di infarto miocardico spontaneo[55,56,317,719,732-734].	I	B
Nei pazienti con sindrome coronarica cronica e frazione di eiezione ventricolare sinistra ≤35%		
Nei pazienti con SCC e FEVS ≤35%, si raccomanda che la scelta tra l'intervento di rivascolarizzazione e la sola terapia medica avvenga dopo accurata valutazione, preferibilmente da parte dell'Heart Team, dell'anatomia coronarica, della correlazione tra coronaropatia e disfunzione VS, delle comorbilità, dell'aspettativa di vita, del rapporto rischio/beneficio individuale e delle prospettive del paziente.	I	C
Nei pazienti con SCC con CAD multivasale e FEVS ≤35% ritenuti idonei all'intervento chirurgico è raccomandata la rivascolarizzazione miocardica con BPAC piuttosto che la sola terapia medica allo scopo di migliorare la sopravvivenza a lungo termine[53,54,749,861].	I	B
In pazienti selezionati con SCC e FEVS ≤35% affetti da malattia multivasale funzionalmente significativa e ad alto rischio chirurgico o ritenuti inoperabili, in alternativa all'intervento di BPAC può essere presa in considerazione la PCI[526,729].	IIb	B
Intervento di rivascolarizzazione per migliorare i sintomi		
Nei pazienti con SCC e angina persistente o equivalente anginoso, nonostante terapia medica diretta dalle linee guida, in caso di CAD ostruttiva funzionalmente significativa è raccomandata la rivascolarizzazione miocardica allo scopo di migliorare i sintomi[50,321,402,732,734,757].	I	A
Valutazione dei rischi procedurali ed outcome post-procedurale		
Nei pazienti con CAD complessa nei quali viene presa in considerazione la rivascolarizzazione si raccomanda di valutare i rischi procedurali e l'outcome post-procedurale ai fini di un processo decisionale clinico condiviso.	I	C
Al fine di stimare la morbilità intraospedaliera e la mortalità a 30 giorni post-BPAC si raccomanda di calcolare l'STS score[777,862-864].	I	B
Nei pazienti con CAD ostruttiva multivasale si raccomanda di calcolare il SYNTAX score per valutare la complessità anatomica della malattia[786,865].	I	B
L'imaging intracoronarico mediante IVUS o OCT è raccomandato per guidare l'esecuzione della PCI in caso di lesioni anatomicamente complesse, in particolare lesioni a carico del tronco comune, vere lesioni della biforcazione e lesioni lunghe[337,866,810,840,841].	I	A
La misurazione della pressione intracoronarica (FFR o iFR) o la quantificazione del flusso (QFR):		
• sono raccomandate per orientare la scelta della lesione da trattare nei pazienti con malattia multivasale[308,826,866,867];	I	A
• dovrebbero essere prese in considerazione al termine della procedura per identificare i pazienti ad alto rischio di angina persistente e di successivi eventi clinici[828,830,831,868];	IIa	B
• possono essere prese in considerazione al termine della procedura per identificare le lesioni potenzialmente trattabili con ulteriore PCI[350,829,831].	IIb	B
Scelta della modalità di rivascolarizzazione		
Si raccomanda di selezionare la modalità di rivascolarizzazione più appropriata tenendo conto del profilo del paziente[c], dell'anatomia coronarica[d], dei fattori procedurali[e], della FEVS, delle preferenze del paziente e dell'outcome atteso[719,725,728,792-795,801,816,820,822,859,869].	I	C

BPAC, bypass aortocoronarico; CAD, malattia coronarica; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; FFR, riserva frazionale di flusso; iFR, instantaneous wave-free ratio; IVUS, ecografia intravascolare; LAD, arteria discendente anteriore sinistra; OCT, tomografia a coerenza ottica; PCI, procedura coronarica percutanea; QFR, rapporto di flusso quantitativo; SCC, sindrome coronarica cronica; STS, Society of Thoracic Surgeons; SYNTAX, SYNergy Between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery; VS, ventricolare sinistra.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.
[c]Età, fragilità, stato cognitivo, diabete e qualsiasi altra comorbilità.
[d]Malattia multivasale con o senza interessamento del tronco comune, elevata complessità anatomica e probabilità di conseguire una rivascolarizzazione completa.
[e]Esperienza locale e outcome, rischio correlato alla chirurgia o alla procedura interventistica.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Tabella 23 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la modalità di rivascolarizzazione nei pazienti con sindrome coronarica cronica (Tabella 23 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Raccomandazioni per l'intervento di rivascolarizzazione nei pazienti con SCC basate su fattori clinici e anatomici		
Tronco comune		
Nei pazienti con SCC a basso rischio chirurgico[c] con stenosi significativa del tronco comune, l'intervento di BPAC:		
• è raccomandato rispetto alla sola terapia medica per migliorare la sopravvivenza[719];	I	A
• è raccomandato nel complesso quale modalità preferenziale di rivascolarizzazione rispetto alla PCI in considerazione del minor rischio di infarto miocardico spontaneo e di necessità di reintervento[728,730,782].	I	A
Nei pazienti con SCC e stenosi significativa del tronco comune con complessità anatomica bassa (SYNTAX score ≤22) nei quali la PCI consenta di ottenere una rivascolarizzazione completa al pari dell'intervento di BPAC, si raccomanda la PCI in alternativa al BPAC in ragione della minore invasività e dell'analoga sopravvivenza[718,728,730,802,813].	I	A
Nei pazienti con SCC e stenosi significativa del tronco comune con complessità anatomica intermedia (SYNTAX score 23-32), nei quali la PCI consenta di ottenere una rivascolarizzazione completa al pari dell'intervento di BPAC, dovrebbe essere presa in considerazione la PCI in ragione della minore invasività e dell'analoga sopravvivenza[718,728,730,802,805,809,813,820,822].	IIa	A
Malattia multivasale con interessamento del tronco comune[d]		
Nei pazienti con SCC a basso rischio chirurgico con anatomia coronarica idonea è raccomandato l'intervento di BPAC rispetto alla sola terapia medica allo scopo di migliorare la sopravvivenza[718,719,870].	I	A
Nei pazienti con SCC ad alto rischio chirurgico può essere presa in considerazione la PCI rispetto alla sola terapia medica[728,813].	IIb	B
Malattia multivasale[d] e diabete		
Nei pazienti diabetici con SCC e malattia multivasale significativa, scarsamente responsivi alla terapia medica diretta dalle linee guida, è raccomandato l'intervento di BPAC rispetto alla sola terapia medica e alla PCI allo scopo di migliorare i sintomi e l'outcome[801,824,871-874].	I	A
Nei pazienti con SCC ad alto rischio chirurgico dovrebbe essere presa in considerazione la PCI rispetto alla sola terapia medica allo scopo di migliorare i sintomi e ridurre il rischio di outcome avverso[55,874].	IIa	B
Malattia trivasale in assenza di diabete		
Nei pazienti non diabetici con SCC e malattia trivasale significativa con FEVS preservata, scarsamente responsivi alla terapia medica diretta dalle linee guida, è raccomandato l'intervento di BPAC rispetto alla sola terapia medica allo scopo di migliorare i sintomi, la sopravvivenza ed altri outcome[719,722,875].	I	A
Nei pazienti non diabetici con SCC e malattia trivasale significativa con complessità anatomica intermedia-bassa, con FEVS preservata e scarsamente responsivi alla terapia medica diretta dalle linee guida, nei quali la PCI consenta di ottenere una rivascolarizzazione completa al pari dell'intervento di BPAC, è raccomandata la PCI in ragione della minore invasività e dell'analoga sopravvivenza[326,728,795,798,876].	I	A
Malattia mono- o bivasale con interessamento della LAD prossimale		
Nei pazienti con SCC e malattia mono- o bivasale significativa con interessamento della LAD prossimale e scarsamente responsivi alla terapia medica diretta dalle linee guida, si raccomanda l'intervento di BPAC o la PCI rispetto alla sola terapia medica allo scopo di migliorare i sintomi e l'outcome[52,321,719,791,792].	I	A
Nei pazienti con SCC e malattia mono- o bivasale significativa con interessamento della LAD prossimale, meno idonei alla PCI e scarsamente responsivi alla terapia medica diretta dalle linee guida è raccomandato l'intervento di BPAC allo scopo di migliorare i sintomi e ridurre il rischio di reintervento[877-879].	I	B
Malattia mono- o bivasale senza interessamento della LAD prossimale		
Nei pazienti sintomatici con SCC e malattia mono- o bivasale significativa senza interessamento della LAD prossimale e scarsamente responsivi alla terapia medica diretta dalle linee guida si raccomanda la PCI allo scopo di migliorare i sintomi[50,321,732].	I	B
Nei pazienti sintomatici con SCC e malattia mono- o bivasale significativa senza interessamento della LAD prossimale e scarsamente responsivi alla terapia medica diretta dalle linee guida non candidabili a rivascolarizzazione mediante PCI può essere preso in considerazione l'intervento di BPAC allo scopo di migliorare i sintomi.	IIb	C

BPAC, bypass aortocoronarico; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; LAD, arteria discendente anteriore sinistra; PCI, procedura coronarica percutanea; SCC, sindrome coronarica cronica; SYNTAX, SYNergy Between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.
[c]Ad esempio, assenza di pregressa chirurgia cardiaca, morbilità severe, fragilità o immobilità che precludono l'esecuzione dell'intervento di BPAC.
[d]Per malattia multivasale si intende l'interessamento di almeno due arterie coronarie principali.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

to di un cardiologo clinico, un cardiochirurgo e un cardiologo interventista, nonché se opportuno un anestesista o altro specialista ed operatore sanitario – dovrebbe fornire un processo decisionale multidisciplinare equilibrato.

La trasparenza del consenso informato è fondamentale, in particolare quando si discutono le opzioni di trattamento. I casi complessi, come quelli che riguardano i pazienti con CAD ad elevata complessità anatomica o con significative comorbilità non cardiache, dovrebbero essere discussi in Heart Team, tenendo conto anche di altre caratteristiche che non sono sempre incluse nei database tradizionali, come la fragilità. Nei pazienti con CAD complessa sottoposti a rivascolarizzazione si assiste spesso ad una discordanza tra le decisioni dell'Heart Team e le linee guida, soprattutto nel caso di pazienti anziani, con CAD complessa o trattati in centri non dotati di cardiochirurgia. Questi pazienti hanno un rischio più elevato di mortalità a medio termine[854].

In tutti i casi occorre un tempo sufficiente per valutare le informazioni disponibili e spiegare e discutere chiaramente i risultati con ciascun paziente. Il razionale di una decisione e il consenso al trattamento di rivascolarizzazione ottimale devono essere documentati nella cartella clinica del paziente. Se da un lato le decisioni dell'Heart Team sono determinate principalmente dal beneficio in termini di sopravvivenza a lungo termine associato ad una determinata modalità di rivascolarizzazione, dall'altro devono essere rispettate anche le preferenze del paziente[853,855,856].

4.4.7. Protocolli istituzionali, percorsi clinici e qualità dell'assistenza

I protocolli istituzionali, sviluppati dall'Heart Team e conformi alle attuali linee guida, dovrebbero delineare specifici criteri anatomici e funzionali di complessità della malattia e specifiche categorie cliniche in grado di determinare in ciascun paziente il rischio associato alla chirurgia cardiaca o alla PCI. Questi protocolli dovrebbero essere incorporati nei percorsi clinici, con incontri regolari per valutare le indicazioni applicate alla rivascolarizzazione miocardica e monitorare la sicurezza e l'efficacia delle procedure, garantendo la qualità dell'assistenza fornita al paziente. Nei centri non dotati di cardiochirurgia in sede sono necessari protocolli collaborativi, stabilendo incontri in Heart Team da remoto.

5. VALUTAZIONE E TRATTAMENTO OTTIMALI IN PARTICOLARI CATEGORIE DI PAZIENTI

5.1. Malattia coronarica e scompenso cardiaco

Circa la metà dei pazienti affetti da SC acuto e cronico presenta un'eziologia ischemica[880,881] e, negli ultimi decenni, il numero dei pazienti con HFrEF ad eziologia ischemica è diminuito mentre il numero di quelli con HFpEF, definito secondo le linee guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dello SC acuto e cronico[526], è aumentato[882]. Nei pazienti con SC è importante effettuare la valutazione di ischemia inducibile, in considerazione dell'elevata prevalenza di CAD[883-885]. Inoltre, i pazienti con HFpEF possono presentare MVA dovuta a CMD[886]. Infatti, la CMD è stata riportata nel 75% dei pazienti con HFpEF ed è risultata associata a disfunzione diastolica, nonché a pressioni di riempimento più elevate e ad un aumentato rischio di eventi avversi[883-885,887-890]. La valutazione clinica da sola può sottostimare la percentuale di pazienti con CAD ostruttiva o non ostruttiva, riscontrabile nell'81% di quelli affetti da HFpEF[887], e la sottostima di CAD ostruttiva comporta la mancata identificazione di quei pazienti che potrebbero trarre beneficio dalla rivascolarizzazione. Al contrario, nei pazienti con ANOCA con funzione VS preservata, una CFR <2 è risultata associata in maniera indipendente a disfunzione diastolica e allo sviluppo di MACE, soprattutto eventi di HFpEF[891], il che sta ad indicare che la CMD e la rigidità miocardica possono contribuire alla fisiopatologia dell'HFpEF[892]. Nei pazienti con HFpEF dovrebbe quindi essere presa in considerazione la valutazione con imaging funzionale per identificare la presenza di CMD e CAD epicardica.

Per evidenziare la presenza di ischemia inducibile può essere utilizzata l'ecocardiografia con stress fisico o farmacologico, che può rivelarsi utile anche nella diagnosi differenziale dell'HFpEF[893,894], o anche la SPECT o PET da stress, mentre l'esecuzione del test da sforzo non invasivo può essere problematica nei pazienti con SC per la possibile intolleranza all'esercizio. La CCTA è raccomandata nei pazienti con SC che presentano una probabilità pre-test di CAD ostruttiva intermedia-bassa così come in quelli con risultati incerti al test da sforzo non invasivo, a meno che non sussistano delle controindicazioni alla somministrazione del mezzo di contrasto[894-898]. Nei pazienti con HFpEF deve essere presa in considerazione la scintigrafia perfusionale con PET nell'ottica di rilevare la presenza di CMD[891]. Nei pazienti con HFrEF e ischemia miocardica inducibile moderato-severa, la rivascolarizzazione chirurgica è risultata associata ad un miglioramento della sopravvivenza a lungo termine[54,315], anche se tali risultati non sembrerebbero confermati dallo studio REVIVED-BCIS2 dove la PCI non ha determinato una riduzione della mortalità o delle ospedalizzazioni per SC nei pazienti con disfunzione sistolica VS severa (FEVS ≤35%) in terapia medica ottimale[729]. Sempre in questo studio, i test di vitalità non hanno conferito alcun beneficio prognostico[755]. Per la trattazione della rivascolarizzazione miocardica e dei test di vitalità si rimanda alla Sezione 4.4.2.

Nei pazienti con SC con sintomi anginosi (o equivalenti) nonostante GDMT ottimale si raccomanda di eseguire la CCTA o l'ICA per confermare la diagnosi di CAD ostruttiva e la relativa severità.

Negli ultimi 30 anni, alcuni studi clinici "landmark" hanno fornito solide evidenze a supporto del beneficio prognostico delle terapie farmacologiche nei pazienti con HFrEF. In questa popolazione di pazienti, indipendentemente dall'eziologia dello SC e dalle comorbilità (CAD compresa), per il miglioramento dell'outcome sono raccomandate quattro classi di farmaci [gli ACE-I o gli inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina (ARNI), i beta-bloccanti[891], gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA) e gli inibitori di SGLT2][526].

Nei pazienti con HFrEF intolleranti agli ACE-I o agli ARNI è raccomandato il trattamento con un ARB. Oltre ai cosiddetti quattro "pilastri" della terapia farmacologica dovrebbe essere presa in considerazione l'ivabradina, che può essere utilizzata in alternativa ai beta-bloccanti, in caso di controindicazioni o intolleranza, o come terapia antianginosa aggiuntiva nei pazienti in ritmo sinusale con una frequenza cardiaca >70 b/min[899]. Altri farmaci antianginosi (es. amlodipina, felodipina, nicorandil, trimetazidina, ranolazina e nitrati) sono efficaci nel migliorare i sintomi nei pazienti con HFrEF[546,900-902], mentre il diltiazem e il verapamil si associano ad un aumentato rischio

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Tabella 24 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con sindrome coronarica cronica e scompenso cardiaco cronico (Tabella 24 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Gestione della SCC nei pazienti con scompenso cardiaco		
Nei pazienti con SC e FEVS ≤35% con sospetta CAD ostruttiva è raccomandata l'ICA nell'ottica di migliorare la prognosi mediante intervento di BPAC, tenendo conto del rapporto rischio/beneficio delle procedure[54,729,749,908].	I	B
Nei pazienti con SC e FEVS >35% con sospetta SCC ed una probabilità pre-test di CAD ostruttiva bassa o moderata (>5-50%) è raccomandata la CCTA o l'imaging funzionale[887].	I	C
Nei pazienti con SC e FEVS >35% con sospetta SCC ed una probabilità pre-test di CAD ostruttiva molto alta (>85%) è raccomandata l'ICA (con FFR, iFR, o QFR se indicato)[887].	I	C
Nei pazienti con HFpEF e angina persistente o sintomi equivalenti con arterie epicardiche normali o non ostruttive dovrebbe essere presa in considerazione la PET o la RMC di perfusione o i test di imaging funzionale invasivi per confermare o escludere la presenza di disfunzione microvascolare coronarica[883-885,887-889].	IIa	B
In pazienti selezionati con HFrEF sottoposti a PCI ad alto rischio per CAD complessa può essere preso in considerazione l'utilizzo, presso centri qualificati, di una pompa a flusso microassiale[905-907].	IIb	C
Gestione dello scompenso cardiaco nei pazienti con SCC		
Si raccomanda che i pazienti con SCC e SC siano arruolati in un programma di gestione multidisciplinare dello SC per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e migliorare la sopravvivenza[526,909-911].	I	A
Gli ACE-I, gli MRA e gli inibitori di SGLT2 (dapagliflozin o empagliflozin) e, in condizioni stabili, i beta-bloccanti sono raccomandati per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità nei pazienti con SCC e HFrEF[526,704,705,912,913].	I	A
Gli inibitori di SGLT2 (dapagliflozin o empagliflozin) sono raccomandati per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità cardiovascolare nei pazienti con HFmrEF o HFpEF[706,707].	I	A
Gli ARB sono raccomandati per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità cardiovascolare nei pazienti sintomatici con SCC e HFrEF che sono intolleranti agli ACE-I o ARNI[914].	I	B
Nei pazienti con SCC e HFrEF in sostituzione degli ACE-I o ARB è raccomandato il trattamento con sacubitril/valsartan per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità cardiovascolare e da ogni causa[693].	I	B
I diuretici sono raccomandati nei pazienti con SCC e SC che presentano segni e/o sintomi di congestione per alleviare la sintomatologia, migliorare la capacità di esercizio e ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC[915].	I	B
L'impianto di ICD è raccomandato per ridurre il rischio di morte improvvisa e la mortalità da ogni causa nei pazienti con SC sintomatico (classe NYHA II-III) ad eziologia ischemica (a meno che non siano andati incontro ad un IM negli ultimi 40 giorni) e con FEVS ≤35% nonostante terapia medica ottimale da oltre 3 mesi, a condizione che abbiano un'aspettativa di vita >1 anno in buono stato funzionale[526,916].	I	A
L'impianto di ICD è raccomandato per ridurre il rischio di morte improvvisa e la mortalità da ogni causa nei pazienti che hanno già manifestato aritmie ventricolari seguite da instabilità emodinamica e con un'aspettativa di vita >1 anno in buono stato funzionale, in assenza di cause reversibili, a meno che gli episodi di aritmia ventricolare non si siano verificati nelle prime 48 h da un IM[917-920].	I	A
La CRT è raccomandata per migliorare i sintomi e ridurre la morbilità e la mortalità nei pazienti con SCC e SC sintomatico, in ritmo sinusale, con FEVS ≤35% nonostante GDMT e una durata del QRS ≥150 ms a morfologia tipo BBS[526,921,922].	I	A
La CRT piuttosto che la stimolazione ventricolare destra è raccomandata per ridurre la morbilità nei pazienti con HFrEF, inclusi quelli con FA, che presentano un'indicazione alla stimolazione ventricolare per blocco AV di alto grado, indipendentemente dalla classe NYHA o dalla durata del QRS[923-925].	I	A

ACE-I, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; ARNI, inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilisina; AV, atrioventricolare; BBS, blocco di branca sinistro; BPAC, bypass aortocoronarico; CAD, malattia coronarica; CCTA, angio-tomografia computerizzata coronarica; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; FA, fibrillazione atriale; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; FFR, riserva frazionale di flusso; GDMT, terapia medica diretta dalle linee guida; HFmrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; ICA, angiografia coronarica invasiva; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; iFR, instantaneous wave-free ratio; IM, infarto miocardico; MRA, antagonista del recettore dei mineralcorticoidi; NYHA, New York Heart Association; PCI, procedura coronarica percutanea; PET, tomografia ad emissione di positroni; QFR, rapporto di flusso quantitativo; RMC, risonanza magnetica cardiaca; SC, scompenso cardiaco; SCC, sindrome coronarica cronica; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

di eventi correlati allo SC e sono quindi controindicati[526]. Nei pazienti con SC ad eziologia ischemica che presentano una FEVS ≤35% è fortemente raccomandato l'impianto di ICD in prevenzione primaria, mentre in quelli con FEVS ≤35% e QRS >130 ms deve essere presa in considerazione la CRT[526]. Per ulteriori dettagli sulla gestione dei pazienti con HFrEF si rimanda alle linee guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dello SC acuto e cronico[526].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Nei pazienti con HFpEF, in aggiunta ai diuretici per il trattamento della congestione, per migliorare l'outcome viene ora raccomandato il trattamento con inibitori di SGLT2[709]. Inoltre, nei pazienti con HFpEF e CAD dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento con beta-bloccanti, nitrati a lunga durata d'azione, CCB, ivabradina, ranolazina, trimetazidina e nicorandil o una loro combinazione allo scopo di migliorare i sintomi anginosi, anche se non si associano ad effetti favorevoli sullo SC e sugli endpoint coronarici. Il trattamento con rivaroxaban a basse dosi può essere preso in considerazione nei pazienti con CAD e SC, FEVS ≤40% e in ritmo sinusale che presentano un elevato rischio di ictus ma un basso rischio emorragico[526,903,904].

Le evidenze e le raccomandazioni per la rivascolarizzazione miocardica nei pazienti con SC sono riportate nella Sezione 4.4.2. Da tenere presente che i pazienti con SC avanzato potrebbero essere candidabili ad impianto di dispositivo di assistenza ventricolare sinistra e/o a trapianto cardiaco[526].

Nei pazienti con HFrEF sottoposti a PCI ad alto rischio per CAD complessa[905], il supporto meccanico al circolo, come una pompa a flusso microassiale, può verosimilmente ridurre al minimo il rischio di gravi complicanze e contribuire alla stabilità emodinamica, permettendo più facilmente di conseguire una rivascolarizzazione completa[906,907].

5.2. Angina/ischemia in assenza di malattia coronarica ostruttiva

5.2.1. Definizione

Moltissimi pazienti sottoposti a coronarografia per sintomi anginosi non presentano un'ostruzione delle arterie coronarie epicardiche (ANOCA) e mostrano una prevalenza di ischemia (INOCA) compresa tra il 10% e il 30%, a seconda dello stress test eseguito (Figura 12)[926-928]. La presenza di ANOCA/INOCA all'ICA si riscontra più frequentemente nelle donne (circa il 50-70%) rispetto agli uomini (30-50%)[7,929]. Il mismatch tra

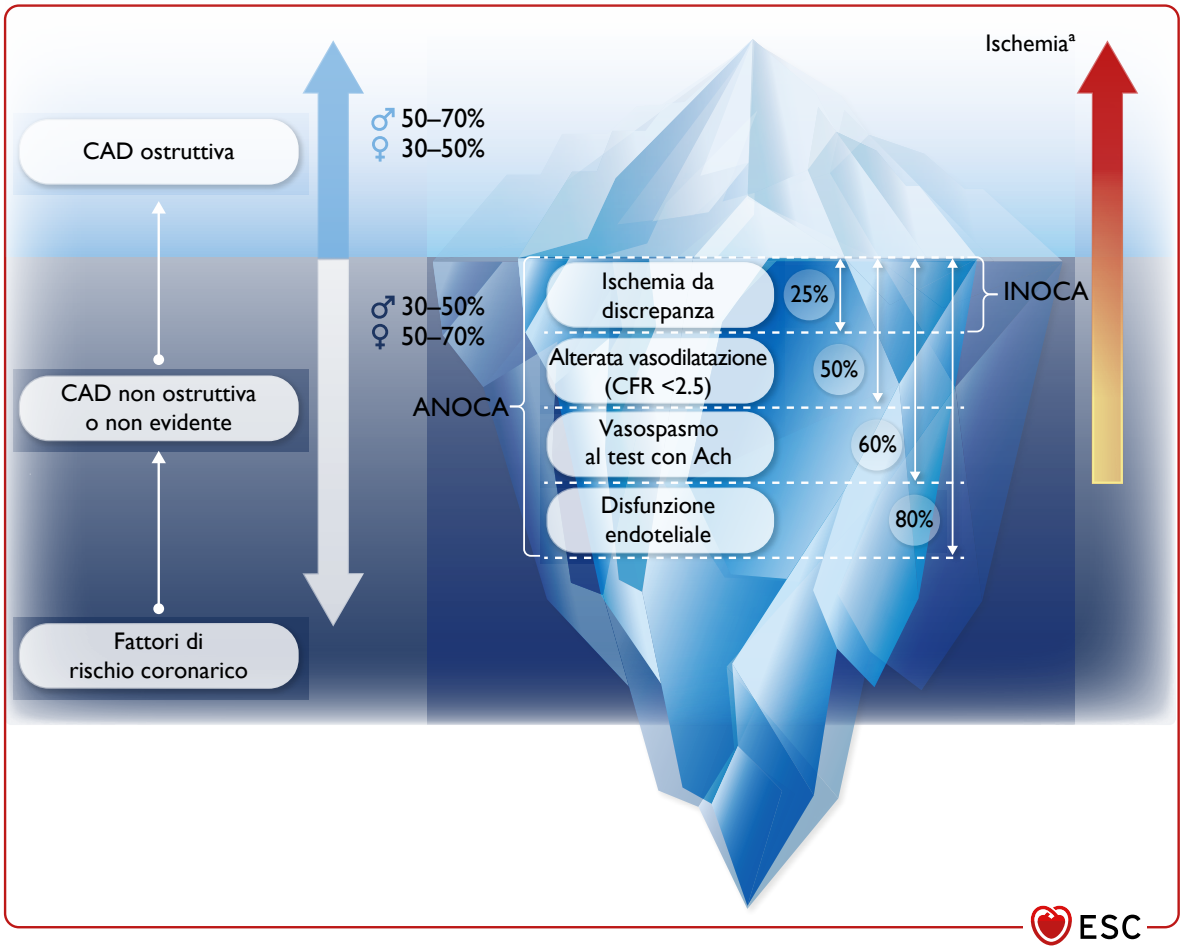

Figura 12. Prevalenza delle caratteristiche tipiche della malattia nei pazienti con ANOCA/INOCA indirizzati a test funzionale invasivo.
Ach, acetilcolina; ANOCA, angina in assenza di malattia coronarica ostruttiva; CFR, riserva di flusso coronarico; INOCA, ischemia in assenza di malattia coronarica ostruttiva. Nel registro ILIAS (Inclusive Invasive Physiological Assessment in Angina Syndromes)[927], il 70% dei pazienti indirizzati alla coronarografia invasiva o ai test di imaging funzionale presentava ANOCA. Nell'80% di questi pazienti è stata documentata la presenza di disfunzione endoteliale e nel 60% il test provocativo all'Ach è risultato positivo. Il 50% dei pazienti presenta una ridotta CFR (≤2.5) al Doppler intracoronarico, mentre l'ischemia (INOCA) è documentata all'imaging funzionale non invasivo solamente nel 25% dei pazienti con ANOCA. La prevalenza di vasospasmo coronarico varia nei diversi studi a seconda del protocollo e della dose di Ach utilizzati.
[a]La prevalenza di ischemia ai test funzionali non invasivi è più elevata nei pazienti con CAD ostruttiva rispetto a quelli con CAD non ostruttiva.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

domanda e apporto di ossigeno al miocardio con conseguente sviluppo di angina o ischemia nell'ANOCA/INOCA può essere dovuto a CMD e/o a spasmo delle coronarie epicardiche[36]. Tuttavia, dato che queste condizioni vengono raramente diagnosticate correttamente e non viene prescritta quindi alcuna terapia personalizzata, questi pazienti continuano a manifestare angina ricorrente con scarsa QoL, andando incontro a ripetute ospedalizzazioni, all'esecuzione non necessaria di esami coronarografici e ad outcome cardiovascolari avversi a breve e lungo termine[36].

5.2.2. Angina/ischemia con endotipi non ostruttivi delle arterie coronarie

Nei soggetti con sospetta SCC che non presentano un'ostruzione delle arterie coronarie, i test invasivi di imaging coronarico con Ach e adenosina consentono di differenziare i seguenti endotipi: (a) disfunzione endoteliale; (b) alterata risposta vasodilatatoria (riduzione della CFR e/o aumento delle resistenze microvascolari); (c) VSA delle arterie coronarie epicardiche; (d) VSA microvascolare; (e) coesistenza di più endotipi; (f) risposta equivoca, ossia angina che non rientra in nessuno dei precedenti endotipi[37,38]. La prevalenza di ANOCA e INOCA in rapporto ai diversi endotipi è mostrata nella Figura 12. Il 70% dei pazienti sottoposti ad ICA mostra ANOCA, di cui il 25% ha ischemia documentata (INOCA). Tra i pazienti sottoposti al test con Ach, l'80% mostra disfunzione endoteliale, il 60% MVA/VSA e il 50% una CFR compromessa e/o un aumento delle resistenze microvascolari[38,927,930,931]. Ciò sottolinea l'importanza di sottoporre al test non solo i pazienti con INOCA, ma anche tutti i pazienti con ANOCA al fine di identificare l'esatto endotipo e poter instaurare il trattamento appropriato.

5.2.2.1. Angina microvascolare

La MVA rappresenta la manifestazione clinica dell'ischemia miocardica dovuta ad alterazioni strutturali o funzionali del microcircolo coronarico (con conseguente compromissione della CFR e/o ridotta conduttanza del microcircolo) e/o a vasocostrizione anomala delle arteriole coronariche (con conseguente ostruzione arteriolare dinamica)[932,933]. Entrambi i meccanismi di disfunzione vascolare possono coesistere e contribuire all'insorgenza di MVA.

In uno studio condotto in pazienti con CAD non ostruttiva che presentavano una CFR <2 all'esame eco-Doppler transtoracico è stata documentata una prevalenza di MVA del 26%[934]. Gli studi che prevedevano la valutazione della CMD mediante test invasivi o PET utilizzando diversi cut-off hanno riportato la presenza di CMD nel 39-54% dei pazienti[935,936]. Nei vari studi sono stati adottati diversi valori soglia di CFR per la definizione di CMD che differivano anche in funzione della tecnica utilizzata (PET, RMC, termodiluizione o Doppler); la CMD viene definita da un valore soglia di CFR <2.0-2.5[36,39]. Una CFR <2.0 misurata mediante termodiluizione ha una bassa sensibilità nell'identificare la presenza di CMD, mentre l'utilizzo della medesima soglia al Doppler (<2.5) ha una ragionevole accuratezza diagnostica[937].

Il fumo, l'età, il diabete, l'ipertensione e la dislipidemia si associano a CMD[934,935,938]. In alcuni studi, i pazienti con angina e CAD non ostruttiva presentavano più raramente diabete ma una prevalenza relativamente più diffusa di ipertensione e dislipidemia[939,940]. Condizioni infiammatorie come il lupus eritematoso sistemico (LES) e l'artrite reumatoide sembrano essere associate a MVA e si riscontrano frequentemente nei pazienti con angina[941]. Le malattie infiammatorie si verificano più spesso nelle donne dopo la menopausa rispetto agli uomini, il che può contribuire alle differenze tra i due sessi nello sviluppo di MVA[942-944]. In ultimo, ma non meno importante, esistono sempre più numerose evidenze che lo stress psicosociale sia coinvolto nei disturbi vasomotori coronarici[945,946].

5.2.2.2. Angina vasospastica epicardica

La VSA rappresenta la manifestazione clinica dell'ischemia miocardica dovuta a vasocostrizione anomala di una o più arterie coronarie epicardiche con conseguente ostruzione coronarica dinamica. Sono stati definiti dei criteri diagnostici standardizzati per la VSA[73]. La MVA e la VSA epicardica possono coesistere, comportando una prognosi più sfavorevole[947]. La maggior parte dei pazienti con INOCA con spasmo coronarico inducibile e/o alterata vasodilatazione mediata dall'adenosina presentano spesso concomitante disfunzione endoteliale[38,948].

La popolazione giapponese ha una prevalenza maggiore di vasospasmo coronarico rispetto alle popolazioni occidentali. Inoltre, la frequenza di spasmi coronarici multipli (in due o più arterie) al test provocativo è notevolmente più elevata nelle popolazioni giapponesi (24.3%) e taiwanesi (19.3%) rispetto a quelle caucasiche (7.5%)[949-951].

5.2.3. Presentazioni cliniche

La presentazione clinica di ANOCA/INOCA è estremamente variabile e il burden sintomatologico può modificarsi nel tempo. La mancata diagnosi di CAD ostruttiva epicardica in un paziente con ischemia documentata dovrebbe indurre a ricercare l'endotipo di ANOCA/INOCA.

5.2.4. Prognosi a breve e a lungo termine

I sintomi di ANOCA/INOCA comportano una salute fisica, mentale e sociale sfavorevole[952] e i pazienti con ANOCA/INOCA presentano una scarsa QoL, un rischio più elevato di disabilità e una maggiore incidenza di eventi avversi come mortalità, morbilità, maggiori costi sanitari, ospedalizzazioni ricorrenti e necessità di ripetuti esami coronarografici[300,953-958]. Nei pazienti con aterosclerosi non ostruttiva, la mortalità per tutte le cause e l'incidenza di IM non fatale sono risultate più elevate rispetto ai pazienti con vasi epicardici angiograficamente normali[298,959-961]. L'ischemia miocardica documentata all'eco-stress o all'imaging nucleare è risultata associata ad una maggiore incidenza di eventi rispetto all'ischemia rilevata all'ECG da sforzo[958]. Il rischio di outcome cardiovascolare avverso è 2-4 volte superiore nei pazienti con MVA diagnosticata alla PET o all'ecocardiografia transtoracica e 2 volte superiore in quelli con disfunzione epicardica endotelio-dipendente[300,962]. Ad un follow-up di 5 anni, la MVA dovuta a compromissione della CFR è risultata associata a un aumentato rischio di eventi cardiaci avversi maggiori e ad un'incidenza più elevata di fallimento del vaso target[931]. La VSA si associa ad eventi avversi maggiori, come morte cardiaca improvvisa, IM acuto e sincope[963]. In un gruppo di pazienti con ANOCA/INOCA, i risultati alterati dei test non invasivi non hanno portato ad identificare i pazienti con un rischio più elevato di eventi cardiovascolari a lungo termine, ma l'ulteriore valutazione fisiologica intracoronarica in aggiunta alle informazioni ottenute ai test non invasivi ha consentito di identificare alcuni sottogruppi di pazienti con un rischio 4 volte superiore di eventi cardiovascolari a lungo termine[357].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

5.2.5. Diagnosi

Il riscontro di ischemia miocardica all'imaging funzionale in assenza di CAD ostruttiva alla CCTA o all'ICA dovrebbe indurre sempre a sospettare la presenza di ANOCA/INOCA. Attualmente, la diagnosi di ANOCA/INOCA si basa esclusivamente sulla valutazione funzionale invasiva del microcircolo coronarico, dato che nessuna tecnica consente di visualizzare direttamente il microcircolo coronarico *in vivo* nell'uomo. Sono stati stabiliti alcuni test non invasivi e invasivi per valutare la funzione microvascolare coronarica (Figura 13)[6,41,964,965].

5.2.5.1. Diagnosi non invasiva

I test non invasivi (eco-stress, PET, CCTA di perfusione e RMC) consentono di porre diagnosi di ANOCA/INOCA sulla base della misurazione della CFR[41]. Queste tecniche hanno un eccellente valore predittivo negativo, mentre il valore predittivo positivo resta problematico nella maggior parte dei casi, in quanto per la diagnosi di CMD deve prima essere stata esclusa la presenza di CAD ostruttiva. Unicamente le tecniche ibride come la CCTA di perfusione e la PET-CT consentono di combinare in un unico esame l'imaging delle arterie coronarie epicardiche con il test funzionale del microcircolo coronarico[6,964].

5.2.5.2. Test coronarico funzionale invasivo

Il test coronarico funzionale invasivo consiste nella valutazione completa della circolazione coronarica in un'unica procedura combinando l'angiografia, la valutazione invasiva diretta dell'emodinamica coronarica con guida intracoronarica di pressione e di flusso mediante tecniche di termodiluizione (con bolo/continua) o Doppler e il test provocativo di vasomotilità. Recentemente è stato proposto un protocollo standardizzato[36].

5.2.5.2.1. Test coronarico funzionale di base. Le misurazioni della pressione e del flusso intracoronarico consentono di valutare il significato emodinamico delle lesioni coronariche focali o diffuse mediante la determinazione della FFR o dell'iFR (vedi Sezione 3.3.3.2) e la funzione microcircolatoria mediante la determinazione di CFR e IMR, HMR o MRR[361,961] (vedi Sezione 3.3.3.3). La disfunzione microvascolare coronarica è caratterizzata da una riduzione della CFR e da un aumento delle resistenze microvascolari (IMR, HMR, MRR). Una riduzione della CFR può essere dovuta a disfunzione microvascolare strutturale o funzionale[926,966]. La CMD funzionale è caratterizzata da un aumento del flusso a riposo correlato ad un aumento dell'attività dell'ossido nitrico sintetasi (NOS), mentre la CMD strutturale è dovuta a disfunzione endoteliale che comporta un inadeguato incremento del flusso coronarico durante esercizio[926,966].

Un valore di CFR <2.5 all'eco-Doppler in presenza di CAD non ostruttiva è indicativo di disfunzione microcircolatoria, che corrisponde ad una CFR <2.5 derivata dalla termodiluizione[361,926,937,961]. Da sottolineare che nella valutazione della funzione microvascolare coronarica, la termodiluizione continua ha mostrato una variabilità significativamente inferiore rispetto alla termodiluizione in bolo in occasione di misurazioni ripetute[382]. Un aumento dell'IMR (≥25) è indicativo di disfunzione microvascolare[380,381]. Un valore di HMR >2.5 mmHg/cm/s derivato all'eco-Doppler è indicativo di un aumento delle resistenze microvascolari[42]. Recentemente, valori di MRR <2.7 sono stati considerati anormali[364,967]. L'analisi del flusso mediante eco-Doppler consente di valutare il tempo di recupero del flusso coronarico dopo somministrazione di Ach quale segno di ischemia miocardica, che è utile a fini diagnostici nei pazienti con test non dirimenti[968].

5.2.5.2.2. Test di vasomotilità coronarica. Per ricercare la presenza di vasodilatazione epicardica e microvascolare endotelio-dipendente viene utilizzato il test provocativo con Ach in bolo intracoronarico o in infusione graduale, inizialmente somministrata a basse dosi per valutare la disfunzione endoteliale a livello microvascolare o epicardico, e successivamente a dosi crescenti più elevate per slatentizzare lo spasmo microvascolare e/o epicardico. Solitamente il protocollo standard prevede la somministrazione di Ach all'interno della LAD, in ragione della massa miocardica sottesa e della dominanza cardiaca. Qualora l'Ach sia somministrata nel LMCA viene valutata anche l'arteria circonflessa sinistra. Nel caso il test iniziale risulti negativo ma il sospetto clinico rimane elevato, può essere appropriato effettuare una valutazione anche dell'arteria coronaria destra. L'Ach esercita un effetto colinergico sul nodo atrioventricolare e, di conseguenza, quando infusa in arteria coronaria destra o in un'arteria circonflessa sinistra dominante può verificarsi bradicardia significativa. Per prevenire la comparsa di bradicardia può essere utilizzata l'infusione selettiva nella LAD, la stimolazione ventricolare profilattica o una dose ridotta di Ach in infusione o in bolo. Se necessario, per antagonizzare l'effetto bradicardico dell'Ach può essere somministrata l'atropina. L'Ach ha un effetto molto più breve rispetto all'ergonovina che veniva utilizzata in precedenza per l'induzione di vasospasmo coronarico[969]. La diagnosi di MVA o VSA secondaria a vasospasmo micro- o macrovascolare si basa su criteri prestabiliti[41,73,932]. Il test viene considerato positivo per spasmo macrovascolare a fronte dell'insorgenza di sintomi accompagnati da alterazioni ECG ischemiche e da una riduzione ≥90% del lume coronarico all'angiografia, mentre se si osserva una riduzione del lume <90% viene posta diagnosi di spasmo microvascolare. L'effetto vasospastico dell'Ach regredisce rapidamente ma, se opportuno, può essere neutralizzato mediante somministrazione intracoronarica di nitroglicerina, che consente anche di valutare la vasodilatazione coronarica epicardica endotelio-indipendente. È stata ampiamente documentata la sicurezza dei test provocativi di vasospasmo coronarico con Ach in bolo intracoronarico a dosi crescenti fino a un massimo di 200 µg[37,970,971]. In uno studio di piccole dimensioni, il test per vasospasmo coronarico eseguito secondo questo algoritmo è risultato sicuro anche nei pazienti con recente SCA[972].

Al termine della procedura, viene valutata la risposta vasomotoria del microcircolo coronarico alla somministrazione e.v. di adenosina, un vasodilatatore endotelio-indipendente[973], e vengono effettuate le misurazioni di CFR, IMR, HMR o MRR. Nei pazienti con controindicazioni all'adenosina può essere utilizzata la papaverina[974], ma è necessario adottare misure precauzionali in quanto può provocare tachicardia ventricolare polimorfa[975,976].

Nella pratica clinica sono stati applicati diversi protocolli. Nella Figura 14 è riportato un esempio di algoritmo standardizzato e graduale per l'esecuzione dell'ICFT che può essere adottato nel laboratorio di emodinamica per la diagnosi di vasospasmo. È necessario ottenere il consenso informato, nel quale venga fatto riferimento all'utilizzo non autorizzato di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

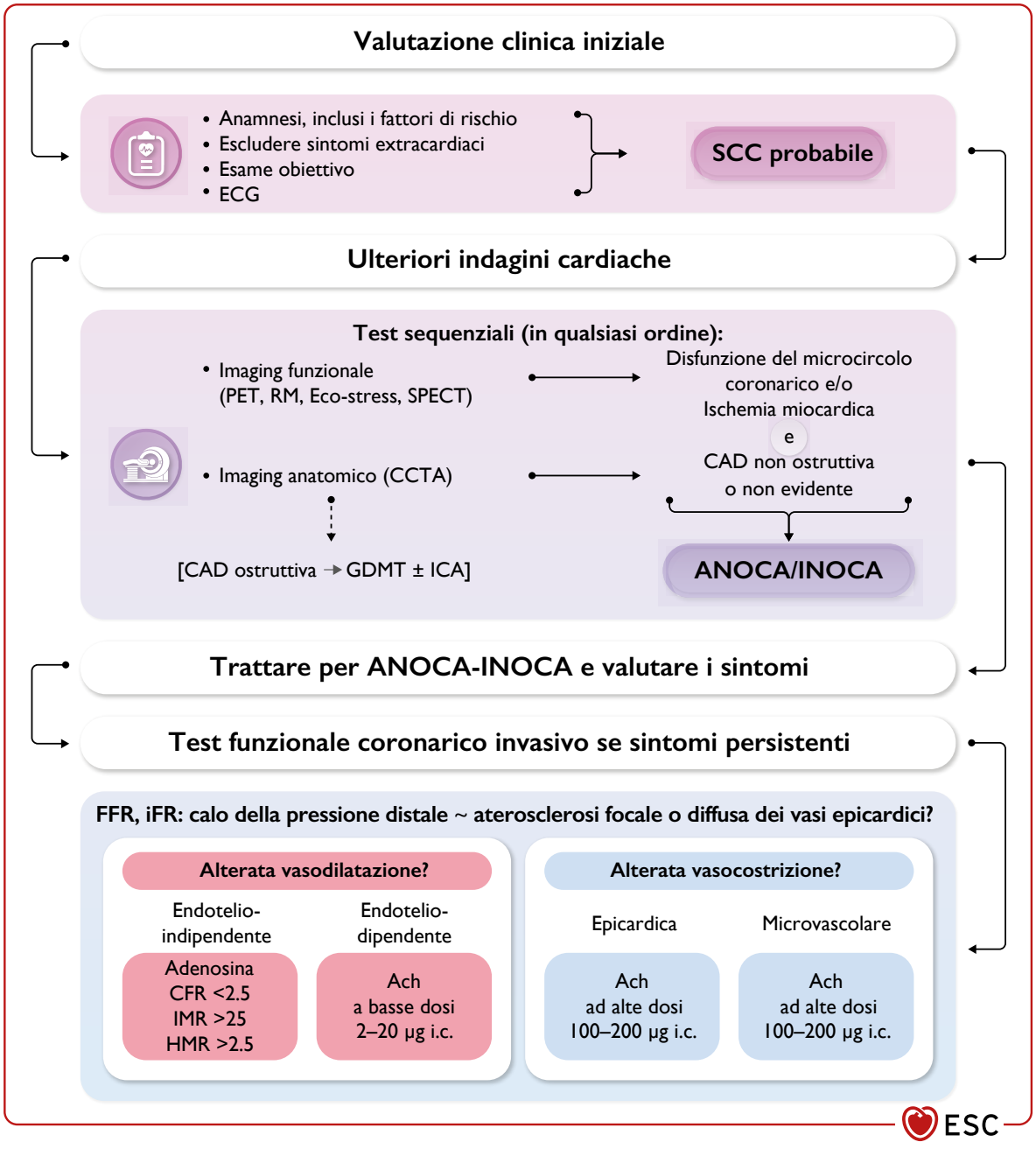

Figura 13. Algoritmo diagnostico per i pazienti con angina/ischemia in assenza di malattia coronarica ostruttiva.
Ach, acetilcolina; ANOCA, angina in assenza di malattia coronarica ostruttiva; CAD, malattia coronarica; CCTA, angio-tomografia computerizzata coronarica; CFR, riserva di flusso coronarico; ECG, elettrocardiogramma; Eco, ecocardiografia; FFR, riserva frazionale di flusso; GDMT, terapia diretta dalle linee guida; HMR, resistenza microvascolare iperemica; i.c., per via intracoronarica; ICA, angiografia coronarica invasiva; iFR, instantaneous wave-free ratio; IMR, indice di resistenza microcircolatoria; INOCA, ischemia in assenza di malattia coronarica ostruttiva; PET, tomografia ad emissione di positroni; RM, risonanza magnetica; SCC, sindrome coronarica cronica; SPECT, tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo.

Ach per via parenterale, con somministrazione eseguita da un cardiologo interventista esperto.

5.2.6. Gestione dell'angina/ischemia in assenza di malattia coronarica ostruttiva

La gestione dovrebbe essere incentrata sul paziente adottando un approccio assistenziale multidisciplinare orientato al paziente[977]. Nella Figura 15 è riportato un algoritmo per la gestione dei pazienti con ANOCA/INOCA. In considerazione del fatto che questi pazienti presentano spesso aterosclerosi coronarica e disfunzione endoteliale, in caso di ANOCA/INOCA accertata è opportuno un counseling personalizzato sullo stile di vita finalizzato al controllo dei fattori di rischio e al miglioramento dei sintomi, della QoL e della prognosi. Per la gestione dei classici fattori di rischio cardiovascolare o di condizioni come ipertensione, dislipidemia, fumo e diabete,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

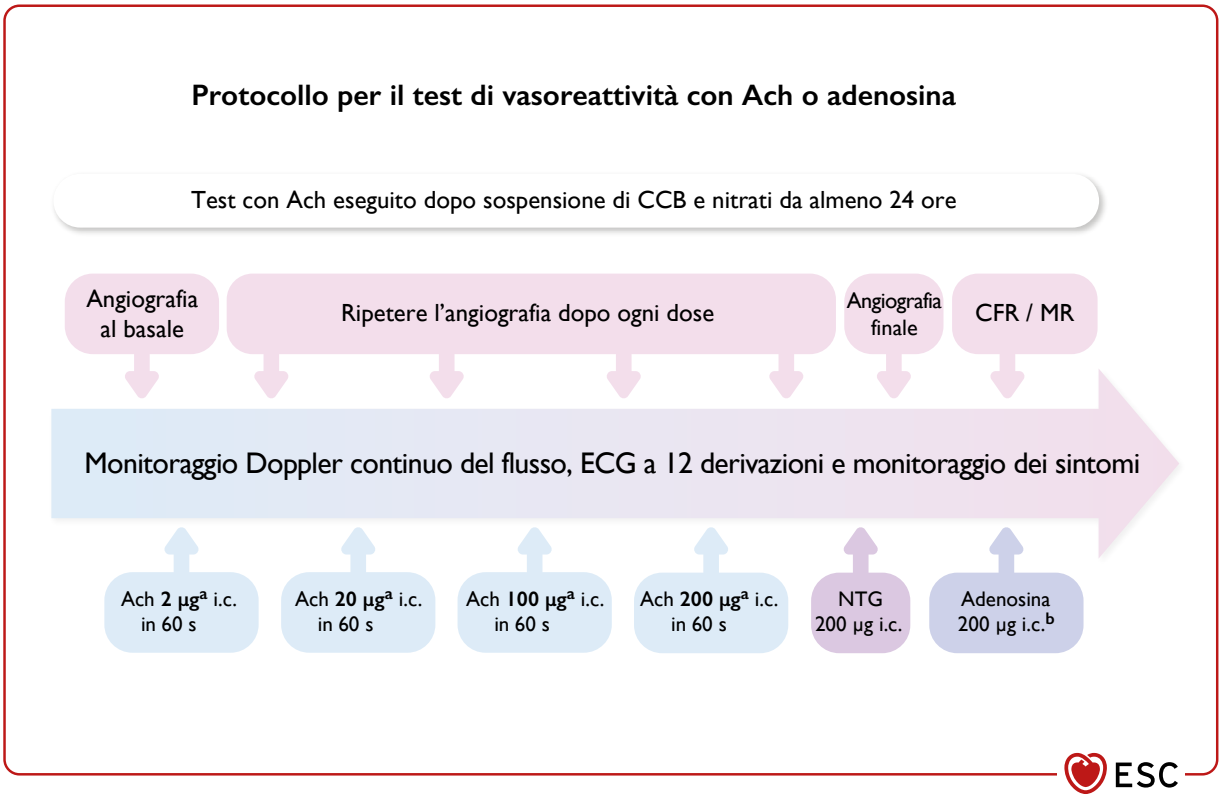

Figura 14. Protocollo per il test provocativo di vasospasmo.
Ach, acetilcolina; CCB, calcio-antagonista; CFR, riserva di flusso coronarico; ECG, elettrocardiogramma; Eco, ecocardiografia; i.c., per via intracoronarica; e.v., per via endovenosa; MR, resistenza microvascolare; NTG, nitroglicerina. Bolo i.c. di Ach in 60 s per valutare: (a) la vasodilatazione endotelio-dipendente con Ach a basse dosi (2-20 µg) e (b) la disfunzione endoteliale o la vasocostrizione con Ach ad alte dosi (100-200 µg), seguito da somministrazione i.c. di NTG (200 µg) per la risoluzione del vasospasmo. La vasodilatazione endotelio-indipendente viene valutata mediante somministrazione i.c. di adenosina (200 µg) per determinare la CFR e l'indice di MR. L'utilizzo del filo guida Doppler consente di monitorare in continuo il flusso intracoronarico.
[a]La somministrazione incrementale di Ach viene interrotta al momento dell'induzione del vasospasmo.
[b]Può essere utilizzata anche adenosina in infusione e.v.

ci si deve attenere alle raccomandazioni delle linee guida di pratica clinica.

Il trattamento dei sintomi anginosi nei pazienti con ANOCA/INOCA può essere problematico in quanto questa popolazione è piuttosto eterogenea e mancano studi randomizzati. In uno studio di limitate dimensioni, un algoritmo di trattamento con stratificazione della terapia antianginosa in base ai risultati dei test coronarici funzionali ha determinato un miglioramento dei sintomi di angina e della QoL rispetto alla terapia standard[978]. Per il trattamento dei pazienti con MVA che presentano una ridotta CFR e/o valori elevati di IMR (potenzialmente indicativi di rimodellamento arteriolare) vengono utilizzati beta-bloccanti, CCB, ranolazina e ACE-I[979]. In questi pazienti, la terapia anti-ischemica con amlodipina o ranolazina ha determinato un miglioramento significativo del tempo di esercizio[980]. Nei pazienti con spasmo epicardico o microvascolare dopo test con Ach, come terapia di prima scelta dovrebbero essere presi in considerazione i CCB. Nei pazienti con VSA severa può essere necessario somministrare dosaggi insolitamente elevati di CCB (diltiazem 2 × 200 mg/die o dose anche più elevata fino ad un massimo di 960 mg/die) o persino la combinazione di un CCB non diidropiridinico (es. diltiazem) con un CCB diidropiridinico (es. amlodipina). Da sottolineare che in un piccolo studio condotto in pazienti con CMD randomizzati a diltiazem per via orale o placebo fino ad una dose massima di 360 mg/die per 6 settimane non è stato osservato alcun miglioramento sostanziale dei sintomi o della QoL, ma la terapia con diltiazem è risultata associata ad una minore prevalenza di spasmo epicardico[981]. Il nicorandil, un agente vasodilatatore che agisce attraverso l'attivazione dei nitrati e dei canali del potassio, può essere utilizzato come alternativa efficace, anche se è gravato da frequenti effetti collaterali[982]. La terapia di prima linea può anche essere combinata con la ranolazina, un agente antianginoso che migliora il rilassamento dei miociti e la compliance ventricolare diminuendo il sovraccarico di sodio e calcio[983]. La stimolazione del midollo spinale rappresenta un'opzione per i pazienti refrattari alla terapia medica[984].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

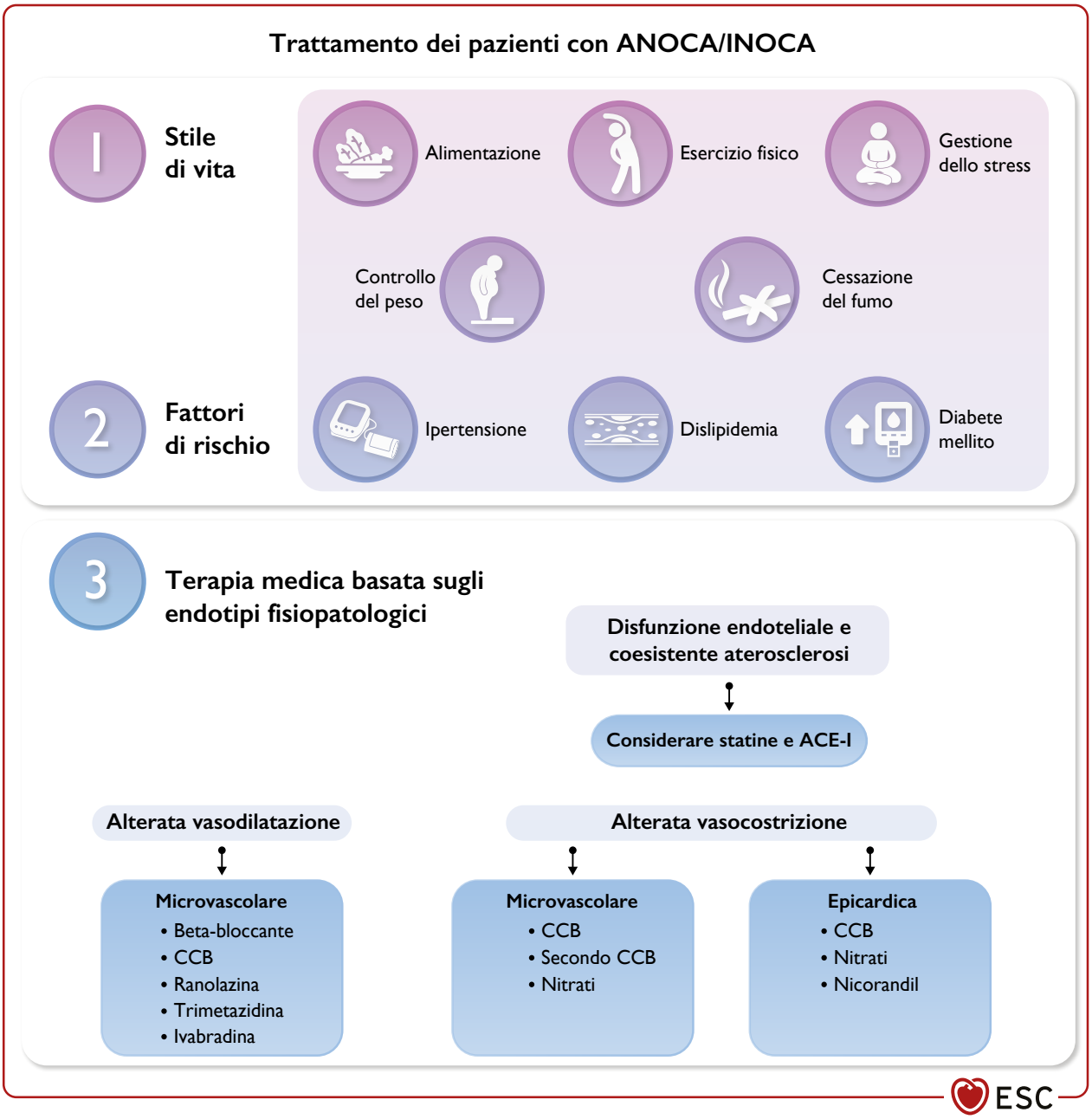

Figura 15. Trattamento dei pazienti con angina/ischemia in assenza di malattia coronarica ostruttiva.
ACE-I, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ANOCA, angina in assenza di malattia coronarica ostruttiva; CCB, calcio-antagonista; INOCA, ischemia in assenza di malattia coronarica ostruttiva.
Il trattamento dei pazienti con ANOCA/INOCA comprende le modifiche dello stile di vita, la gestione dei fattori di rischio cardiovascolare e la terapia antianginosa in base all'endotipo sottostante. Da sottolineare che spesso gli endotipi si sovrappongono, richiedendo quindi una terapia medica di combinazione.

Attualmente sono in corso alcuni studi che stanno valutando terapie specifiche per il trattamento di ANOCA/INOCA. Lo studio WARRIOR (Women's IschemiA Trial to Reduce Events in Non-ObstRuctIve CORonary Artery Disease, NCT03417388), trial di outcome multicentrico, prospettico, randomizzato e in cieco, prevede l'arruolamento di donne sintomatiche con ANOCA randomizzate a terapia intensiva con statine e ACE-I/ARB (terapia medica intensiva per l'ischemia) vs terapia standard per valutare gli effetti del trattamento sullo sviluppo di MACE. Lo studio PRIZE (Precision Medicine with Zibotentan in Microvascular Angina, NCT04097314) è un trial promettente condotto con zibotentan, un antagonista orale del recettore dell'endotelina A che, inibendo la risposta vasocostrittrice dei microvasi coronarici all'endotelina, può avere effetti benefici.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Tabella 25 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la diagnosi e il trattamento dei pazienti con angina/ischemia in assenza di malattia coronarica ostruttiva (Tabella 25 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Diagnosi dell'endotipo di ANOCA/INOCA		
Nei pazienti con sintomatologia persistente nonostante terapia medica nei quali si sospetti la presenza di ANOCA/INOCA (sintomi anginosi con arterie coronarie indenni o lesioni non ostruttive all'imaging non invasivo o stenosi di severità intermedia con FFR/iFR preservati alla coronarografia) e che presentano una scarsa qualità di vita, si raccomanda di eseguire un test funzionale invasivo per identificare gli endotipi potenzialmente trattabili e per migliorare i sintomi e la qualità di vita, tenendo conto delle scelte e delle preferenze del paziente[36,37,298,930,939,985].	I	B
Nei pazienti con sintomatologia persistente nei quali si sospetti o sia stata accertata la presenza di ANOCA/INOCA può essere preso in considerazione di eseguire l'ecocardiografia Doppler transtoracica della LAD, l'ecocardiografia da stress, la RMC o la PET per la misurazione non invasiva della riserva di flusso coronarico/miocardico[44,231,233-235,300,986,987].	IIb	B
Test diagnostici per angina vasospastica		
Nei soggetti con sospetta angina vasospastica si raccomanda la registrazione di un ECG a 12 derivazioni a riposo in corso di attacco anginoso.	I	C
Nei pazienti con sospetta angina vasospastica e ripetuti episodi anginosi a riposo associati ad alterazioni del tratto ST che regrediscono dopo assunzione di nitrati e/o calcio-antagonisti si raccomanda di eseguire un test funzionale invasivo per confermare la diagnosi e per determinare la severità della malattia aterosclerotica sottostante.	I	C
Nei soggetti con sospetta angina vasospastica e sintomi frequenti dovrebbe essere preso in considerazione il monitoraggio ECG ambulatoriale per identificare eventuali deviazioni del tratto ST durante l'attacco anginoso[192-194].	IIa	B
Trattamento dei pazienti con ANOCA/INOCA		
Nei pazienti sintomatici con ANOCA/INOCA dovrebbe essere presa in considerazione la terapia farmacologica basata sui risultati dei test funzionali allo scopo di migliorare i sintomi e la qualità di vita[298,977].	IIa	A
Per il trattamento della disfunzione endoteliale dovrebbe essere presa in considerazione la somministrazione di ACE-I per il controllo dei sintomi[988].	IIa	B
Per il trattamento dell'angina microvascolare associata a ridotta riserva di flusso coronarico/miocardico dovrebbero essere presi in considerazione i farmaci antianginosi per prevenire l'insorgenza di ischemia miocardica da squilibrio tra domanda e offerta di ossigeno e per il controllo dei sintomi[989,990].	IIa	B
Per il trattamento dell'angina vasospastica isolata		
I calcio-antagonisti sono raccomandati per il controllo dei sintomi e per prevenire l'insorgenza di ischemia e di complicanze potenzialmente fatali[991-996].	I	A
I nitrati dovrebbero essere presi in considerazione per prevenire l'insorgenza di episodi ricorrenti[993,997,998].	IIa	B
Per il trattamento degli endotipi sovrapposti		
Nei pazienti con evidenza di endotipi sovrapposti può essere presa in considerazione la terapia combinata con nitrati, calcio-antagonisti e altri vasodilatatori[999,1000].	IIb	B

(continua)

ACE-I, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ANOCA, angina in assenza di malattia coronarica ostruttiva; ECG, elettrocardiogramma; FFR, riserva frazionale di flusso; iFR, instantaneous wave-free ratio; INOCA, ischemia in assenza di malattia coronarica ostruttiva; LAD, arteria discendente anteriore sinistra; PET, tomografia ad emissione di positroni; RMC, risonanza magnetica cardiaca.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

5.3. Altre categorie specifiche di pazienti

5.3.1. Adulti di età avanzata

Tra il 2015 e il 2050, la percentuale della popolazione mondiale di età >60 anni è destinata quasi a raddoppiare, raggiungendo il 22%. L'invecchiamento predispone i pazienti ad un'elevata incidenza e prevalenza di CAD, sia negli uomini che nelle donne. Tipicamente, nel contesto delle MCV, i pazienti di età ≥75 anni sono definiti anziani[1], ma occorre tenere presente che tale limite di età è relativamente arbitrario e che nella pratica clinica l'età biologica influisce su questa soglia. Le caratteristiche cliniche della popolazione adulta di età avanzata sono eterogenee, con fragilità, comorbilità, funzione cognitiva e QoL correlata alla salute che svolgono un ruolo importante nell'orientare l'assistenza clinica e come fattori predittivi di outcome avverso[1001-1005]. I pazienti di età avanzata spesso presentano sintomi diversi dall'angina, che possono ritardare la diagnosi di SCC[1004].

L'invecchiamento si accompagna spesso sia a comorbilità che a fragilità e, di conseguenza, comporta la necessità di una politerapia potenzialmente eccessiva[531]. Nel decidere il trattamento, il medico dovrebbe tenere conto del fatto che i risultati degli RCT non sono per lo più generalizzabili alla popolazione anziana[36]. I soggetti di età avanzata sono ampiamente sottorappresentati negli RCT in conseguenza dei criteri di esclusione e del sotto-reclutamento[531,1006,1007], nonostante sia stato dimostrato che presentano un rischio sottostante di outcome cardiovascolare avverso più elevato[1008]. Il trattamento della SCC nei soggetti di età avanzata è reso ancor più complesso da una maggiore vulnerabilità alle complican-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

ze correlate alle strategie sia conservative che invasive, come sanguinamenti, insufficienza renale e disturbi neurologici, che richiedono un'attenzione particolare. Negli adulti di età avanzata, l'uso dei DES, rispetto agli stent metallici, in combinazione con una DAPT di breve durata, è risultato associato a benefici significativi in termini di sicurezza ed efficacia[1009]. Nel processo decisionale clinico la condizione di fragilità riveste la massima importanza[1010].

5.3.2. Differenze di sesso nelle sindromi coronariche croniche

La cardiopatia ischemica è la principale causa di mortalità nelle donne, che storicamente sono sottorappresentate negli RCT[1011-1013]. Le differenze nella presentazione dei sintomi, nell'accuratezza dei test diagnostici per CAD ostruttiva e in altri fattori che portano al triage differenziale, alla valutazione o al trattamento precoce delle donne con ischemia miocardica rispetto agli uomini potrebbero contribuire ad un outcome sfavorevole. Esistono anche fattori di rischio che sono esclusivi delle donne[1014,1015]; non solo la menopausa precoce[1016], ma anche i disturbi ipertensivi della gravidanza, il parto pretermine, il diabete gestazionale, il parto di neonati piccoli per l'età gestazionale, il distacco di placenta e l'aborto spontaneo sono tutti fattori predittivi di MCV[1017]. Anche l'associazione tra status socioeconomico più disagiato e aumento del rischio cardiovascolare sembra più forte nelle donne[1018]. Inoltre, livelli più elevati di segregazione residenziale si associano a MCV e obesità nelle donne di razza nera[1019].

Le donne hanno meno probabilità di essere sottoposte a test diagnostici e ricevono meno frequentemente le terapie essenziali di prevenzione secondaria[1020]. Rispetto agli uomini, le donne hanno una sopravvivenza più breve dopo PCI[1021] e BPAC[1022]. In un'ampia analisi di dati aggregati individuali basata su studi contemporanei condotti in pazienti sottoposti a PCI con impianto precoce di DES di nuova generazione, a 5 anni di follow-up le donne hanno mostrato un rischio più elevato di MACE e di rivascolarizzazione della lesione target guidata dall'ischemia rispetto agli uomini. Tuttavia, l'eccesso di rischio post-PCI nelle donne può essere principalmente attribuibile ad un burden più elevato di fattori di rischio cardiovascolare e di comorbilità[1023]. Ciononostante, in una popolazione sottoposta a PCI contemporanea, le donne e gli uomini hanno mostrato un rischio analogo di morte o IM con onda Q di nuova insorgenza, ma nelle donne è stato riportato un rischio più elevato di sanguinamento e ictus emorragico rispetto agli uomini[1024].

Le donne con segni e sintomi suggestivi di ischemia cardiaca dovrebbero essere sottoposte ad un'accurata valutazione. I soggetti di entrambi i sessi dovrebbero ricevere la medesima terapia di prevenzione cardiovascolare raccomandata dalle linee guida[1025]. La terapia ormonale sostitutiva nelle donne in post-menopausa non riduce il rischio di ischemia miocardica[1015] ma può anzi comportare altri rischi per la salute[1026] che dovrebbero essere discussi con il paziente.

5.3.3. Pazienti ad alto rischio emorragico

Moltissimi pazienti con SCC sottoposti a rivascolarizzazione coronarica presentano un HBR. I pazienti candidati a PCI sono da ritenersi ad HBR quando presentano almeno un criterio maggiore o due criteri minori secondo la definizione dell'ARC-HBR[590]. In numerosi studi recenti condotti nel contesto di pazienti ad HBR sottoposti a PCI, una DAPT di breve durata (1-3 mesi) e la PCI con impianto di DES sono risultate associate ad effetti favorevoli[1009,1027-1032].

5.3.4. Malattie reumatiche infiammatorie

I pazienti con malattie reumatiche infiammatorie sono ad aumentato rischio di MCV rispetto alla popolazione generale[1033,1034]. Evidenze sempre più numerose hanno dimostrato un'elevata morbilità e mortalità cardiovascolare nei pazienti affetti da altre malattie reumatiche e muscoloscheletriche, come gotta, vasculite, sclerosi sistemica, miosite, connettivite mista, sindrome di Sjögren, LES e sindrome da anticorpi antifosfolipidi[1035-1044].

Alcune di queste categorie di pazienti hanno una prevalenza 2-3 volte superiore di ASCVD asintomatica rispetto alla popolazione generale[1045-1051], che è correlato all'outcome dell'ASCVD[1049,1052-1054]. Pertanto, nella valutazione del rischio di ASCVD e CAD può essere presa in considerazione la ricerca di ASCVD attraverso, ad esempio, l'identificazione di placche carotidee[1050,1055-1057].

Nei pazienti con malattie reumatiche infiammatorie e SCC, la terapia farmacologica per la prevenzione delle MCV, come quella ipolipemizzante e antipertensiva, dovrebbe essere utilizzata alla stregua di quanto previsto per la popolazione generale[1058-1062].

5.3.5. Ipertensione

Una riduzione dei valori pressori è risultata associata ad outcome cardiovascolare favorevole, indipendentemente dalla presenza di CAD[1063]. In ragione di una possibile relazione a curva J tra valori pressori e outcome cardiovascolare nei pazienti con CAD, le precedenti linee guida non raccomandavano un target di PA al di sotto di 120/70 mmHg. In conformità con le linee guida ESC 2024 sull'ipertensione[1064], nella maggior parte dei pazienti con SCC in trattamento antipertensivo si raccomanda di conseguire un target di PA sistolica nel range di 120-129 mmHg, a condizione che il trattamento sia ben tollerato. Qualora la PA sistolica in corso di trattamento sia pari o inferiore al target raccomandato (120-129 mmHg) ma la PA diastolica non sia a target (≥80 mmHg), per ridurre il rischio di MCV può essere preso in considerazione di intensificare il trattamento antipertensivo per conseguire valori di PA diastolica nel range di 70-79 mmHg[1065]. Nei pazienti di età avanzata (≥85 anni) e in quelli con ipotensione ortostatica sintomatica pre-trattamento possono essere presi in considerazione target pressori meno stringenti (es. 140/90 mmHg). Nei pazienti ipertesi con storia di IM, come trattamento di prima scelta sono raccomandati i beta-bloccanti e i bloccanti del SRA, mentre nei pazienti con angina sintomatica possono essere utili i beta-bloccanti e/o i CCB[1065].

5.3.6. Fibrillazione atriale

La valutazione diagnostica della CAD (mediante CCTA e test non invasivi) può essere difficile nella FA ad alta frequenza ventricolare. Nei pazienti con CAD e FA, le strategie di controllo del ritmo o della frequenza possono contribuire a migliorare i sintomi dell'ischemia miocardica. In alternativa all'ablazione transcatetere, l'amiodarone e il dronedarone sono i farmaci preferenziali per il controllo del ritmo. Anche il sotalolo può essere preso in considerazione. I beta-bloccanti, il diltiazem, il verapamil o la digossina possono essere utilizzati per il controllo della frequenza a seconda dei valori di FEVS[613]. Dopo PCI è necessaria una terapia di combinazione con un antico-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

agulante e un antiaggregante. Per le raccomandazioni dettagliate sulla terapia antitrombotica post-PCI nei pazienti con FA e per l'indicazione alla TAO si rimanda alla Sezione 4.3.1.2.2 e alla Tabella 17 delle raccomandazioni[613,621,659]. L'ablazione chirurgica della FA eseguita contestualmente all'intervento di BPAC isolato sembra essere sicura ed efficace nel migliorare l'outcome a lungo termine[1066]. Nei pazienti con FA sottoposti a cardiochirurgia (es. per BPAC) si raccomanda la chiusura chirurgica concomitante dell'auricola sinistra in aggiunta alla TAO allo scopo di prevenire l'insorgenza di ictus ischemico e di eventi tromboembolici (vedi linee guida ESC 2024 per la gestione della fibrillazione atriale)[1067].

5.3.7. Valvulopatia

Nei pazienti con valvulopatia candidati a chirurgia che sono a rischio per la concomitante presenza di CAD o nei quali deve essere ancora definita la modalità di intervento (percutanea vs chirurgica), si raccomanda di eseguire l'ICA o la CCTA per determinare l'opportunità o meno della rivascolarizzazione coronarica[1068]. L'evidenza di CAD nei pazienti con valvulopatia può portare ad optare per il trattamento chirurgico anziché percutaneo. Nei pazienti con insufficienza mitralica funzionale si raccomanda una valutazione con ICA in quanto tale patologia è spesso dovuta a disfunzione VS ischemica[1068]. Per identificare la presenza di CAD associata a valvulopatia sintomatica severa non è invece raccomandato eseguire di routine il test da sforzo in ragione del limitato valore diagnostico e dei potenziali rischi. È tuttora da chiarire l'utilità della determinazione della FFR e dell'iFR nei pazienti con valvulopatia ed occorre cautela nell'interpretazione di tali misurazioni, soprattutto in presenza di stenosi aortica[1068]. I beta-bloccanti devono essere utilizzati con cautela nei pazienti con patologia valvolare aortica. L'intervento di BPAC è raccomandato nei pazienti con indicazione primaria alla chirurgia valvolare aortica/mitralica/tricuspidale e con stenosi coronarica significativa. La PCI dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con indicazione primaria all'impianto transcatetere di valvola aortica o a trattamento transcatetere della valvola mitrale e con stenosi coronarica >70% nel tratto prossimale[1068].

5.3.8. Malattia renale cronica

La presenza di CKD aumenta il rischio di progressione della CAD e si associa ad un'elevata mortalità per cause cardiovascolari[1069,1070]. I pazienti con CKD mostrano un burden più elevato di aterosclerosi e caratteristiche di placca di grado più avanzato[1070]. Nonostante la maggiore prevalenza della malattia, i test diagnostici non invasivi hanno spesso una minore accuratezza e, in conseguenza delle definizioni non univoche di CKD e della scarsa rappresentazione dei pazienti con CKD nei trial clinici, esistono solamente pochi dati per orientare l'impiego della terapia farmacologica e interventistica in questa popolazione[1070-1072].

Prima di prendere in considerazione l'ICA, la CCTA o i test non invasivi che implicano la somministrazione di agenti nefrotossici, nei pazienti con CKD occorre soppesare attentamente i rischi e i benefici[1073]. La CKD preesistente costituisce il principale fattore di rischio correlato al paziente per lo sviluppo di danno renale acuto (AKI), mentre la presenza di DM aumenta la suscettibilità ad AKI. Le misure più importanti per la prevenzione dell'AKI consistono nell'utilizzare la più bassa dose possibile di mezzo di contrasto ipo- o iso-osmolare e in un'adeguata pre- e post-idratazione[1073].

La CKD aumenta i rischi associati sia al BPAC che alla PCI[316]. Nello studio ISCHEMIA-CKD, che ha incluso pazienti con CKD in stadio avanzato [con velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) <30 ml/min/1.73 m^2 o dializzati] e SCC con ischemia miocardica moderato-severa allo stress test, la strategia invasiva con ICA e PCI non è risultata superiore al trattamento conservativo nel ridurre l'endpoint primario di morte o IM non fatale[1074].

In un'analisi con "propensity score matching" che ha incluso 5920 pazienti con CKD (con 2960 pazienti appaiati), la PCI con impianto di DES di seconda generazione è risultata associata ad una riduzione del rischio di morte, ictus e necessità di reintervento a 30 giorni rispetto al BPAC[1075], ma ha comportato un rischio più elevato di reintervento a lungo termine. Al contrario, nei pazienti dializzati, i risultati sono stati a favore del BPAC rispetto alla PCI. Inoltre, in una metanalisi di 11 registri, nei pazienti con eGFR <60 ml/min/1.73 m^2 trattati con BPAC è stata riportata una minore mortalità e una minore di incidenza di IM e di necessità di reintervento rispetto a quelli sottoposti a PCI[1076]. Tuttavia, esistono solamente pochissimi RCT di grandi dimensioni che abbiano confrontato le due modalità di rivascolarizzazione nei pazienti con CKD.

5.3.9. Cancro

Alcuni trattamenti antitumorali comportano un aumentato rischio di SCC. Nei pazienti con SCA e SCC, gli episodi di sanguinamento spontaneo sono risultati associati a successiva diagnosi di cancro[1077]. Una valutazione tempestiva del sanguinamento può rivelarsi utile ai fini di una diagnosi precoce della malattia tumorale. La gestione della SCC è simile nei pazienti con e senza cancro; tuttavia, le decisioni relative alla rivascolarizzazione coronarica devono essere prese da un team multidisciplinare, adottando un approccio personalizzato basato sull'aspettativa di vita e sull'eventuale presenza di altre comorbilità come la trombocitopenia, e tenendo conto del rischio più elevato di trombosi e sanguinamento e delle potenziali interazioni farmacologiche tra le terapie utilizzate per il trattamento della SCC e quelle antitumorali[1078,1079].

5.3.10. Trattamento ottimale dei pazienti con virus dell'immunodeficienza umana

I pazienti con virus dell'immunodeficienza umana (HIV) hanno un'aspettativa di vita più lunga rispetto al passato grazie all'efficacia delle terapie antiretrovirali (ART), ma hanno una probabilità 2 volte più elevata di sviluppare MCV rispetto alla popolazione generale[1080]. L'outcome cardiovascolare a lungo termine può essere variabile, data la transizione epidemiologica relativamente recente dell'HIV a malattia cronica. Nei pazienti trattati o meno con ART, l'HIV si associa spesso a dislipidemia[1081], il cui trattamento comprende opzioni sia farmacologiche che non farmacologiche. Per gestire con successo la dislipidemia e il rischio di MCV nei pazienti con HIV è fondamentare porre particolare attenzione all'impatto della politerapia e alle interazioni farmacologiche tra ART e farmaci ipolipemizzanti, prevedendo un accurato monitoraggio per prevenire lo sviluppo di eventi avversi. Molte statine vengono metabolizzate dal citocromo epatico P450 3A4 (CYP3A4) così come molte ART che, pertanto, possono avere delle interazioni con le statine. La simvastatina e la lovastatina sono controindicate in associazione agli inibitori della proteasi, l'a-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

torvastatina ha meno interazioni con il CYP3A4, mentre la pravastatina, la fluvastatina, la pitavastatina e la rosuvastatina vengono metabolizzate solo in minima parte o affatto dal CYP3A4[1082,1083]. L'ezetimibe non ha alcuna interazione con il CYP3A4 o l'ART[1081].

È attualmente in corso uno studio clinico volto a valutare l'impatto della terapia con inibitori di PCSK9 sui livelli lipidici, sui marcatori infiammatori e sull'ASCVD subclinica (presenza di placche non calcifiche e infiammazione arteriosa) nei pazienti con HIV [EPIC-HIV (Effect of PCSK9 Inhibition on Cardiovascular Risk in Treated HIV Infection), NCT03207945]. Sono necessari ulteriori studi che valutino l'impatto dell'inibizione di PCSK9 sugli eventi clinici nei pazienti con HIV.

5.3.11. Gruppi di diversa etnia e status socioeconomico

Uno status socioeconomico più disagiato comporta un aumento della mortalità cardiovascolare[1084] e un peggiore profilo dei fattori di rischio cardiovascolare[1085]. In uno studio multi-coorte su 1.7 milioni di adulti che ha valutato la mortalità per tutte le cause, ad un follow-up medio di 13 anni una condizione socioeconomica più svantaggiata è risultata associata ad una riduzione dell'aspettativa di vita di 2.1 anni nei soggetti di età compresa tra 40 e 85 anni[1086]. Anche il livello di istruzione, l'attività lavorativa, il reddito familiare, la salute, la disabilità e le condizioni di vita contribuiscono allo status socioeconomico. In Europa sono stati riportati differenti tassi di declino della mortalità per MCV tra i gruppi più disagiati e quelli meno disagiati[1087] al punto che è stata avanzata l'ipotesi che entro la metà degli anni 2020 le MCV potrebbero diventare una malattia prevalentemente dei gruppi socioeconomici più disagiati[1088].

Nei pazienti di razza nera affetti da diabete si registrano percentuali di ospedalizzazione più elevate con una concomitante disparità nella presentazione delle comorbilità e nell'outcome rispetto ad altri pazienti diabetici[1089]. L'etnia sud-asiatica, anche dopo aggiustamento per i classici fattori di rischio, è risultata associata ad un aumentato rischio di malattia cardiaca, superiore a quello di altri gruppi razziali/etnici e secondo solo al diabete nella stima del rischio di malattia cardiaca[1090].

In un ampio studio prospettico, i soggetti di origine sud-asiatica sono risultati avere un rischio sostanzialmente più elevato di ASCVD rispetto a quelli di origine europea[1091], con coinvolgimento multivasale più diffuso. Sono invece scarsi i dati sulle altre caratteristiche morfologiche nella popolazione sud-asiatica, come la composizione della placca aterosclerotica e il diametro delle coronarie. Nonostante un analogo burden di calcificazione coronarica, è probabile che un maggiore carico di placche non calcifiche e livelli più elevati di fattori pro-trombotici e pro-infiammatori contribuiscano al pattern di malattia. Nonostante le attuali evidenze sul ruolo delle dimensioni dei vasi coronarici non siano univoche, nella popolazione sud-asiatica diametri più piccoli potrebbero verosimilmente influire sulla maggiore prevalenza della malattia[1092]. Nei soggetti di etnia sud-asiatica è stata documentata un'elevata prevalenza di polimorfismi che rendono inattivi gli alleli del CYP2C19 (metabolizzatori lenti: 13% vs 2.4% nelle popolazioni europee)[1093] e che, quindi, determinano una minore efficacia del clopidogrel.

Tabella 26 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i pazienti di età avanzata, di sesso femminile, ad alto rischio emorragico, con comorbilità e di diversa etnia e condizione sociale (Tabella 26 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Adulti di età avanzata		
Negli adulti di età avanzata (≥75 anni) si raccomanda di prestare particolare attenzione agli effetti collaterali dei farmaci, alle intolleranze, alle interazioni farmacologiche, al sovradosaggio e alle complicanze procedurali.	I	C
Nei soggetti di età avanzata, alla stregua di quelli più giovani, si raccomanda di basare le decisioni diagnostiche e la scelta dell'intervento di rivascolarizzazione sui sintomi, sull'estensione dell'ischemia, sulla fragilità, sull'aspettativa di vita, sulle comorbilità e sulle preferenze del paziente.	I	C
Sesso		
Per gli uomini e le donne si raccomanda di adottare la stessa terapia per la prevenzione cardiovascolare indicata dalle linee guida.	I	C
La terapia ormonale sistemica post-menopausale non è raccomandata nelle donne con SCC, in ragione della mancanza di beneficio cardiovascolare e dell'aumentato rischio di complicanze tromboemboliche[1026,1094,1095].	III	A
Alto rischio emorragico		
Si raccomanda di valutare il rischio emorragico utilizzando il PRECISE-DAPT score, lo strumento qualitativo ARC-HBR o altri metodi validati[589,590].	I	B
HIV		
Nei pazienti con HIV si raccomanda di prestare attenzione alle possibili interazioni dei farmaci antiretrovirali con le statine[1096].	I	B
Gruppi di diversa etnia e status socioeconomico e sottorappresentati		
Si raccomanda un impegno costante e mirato: • per aumentare le prestazioni di cure cardiache sicure ed efficaci a tutti i pazienti affetti da SCC, in particolare a quelli con un livello socioeconomico più disagiato; e • per incrementare l'arruolamento nei futuri studi clinici di pazienti di gruppi geografici, sociali o di altro tipo che sono attualmente sottorappresentati.	I	C

ARC-HBR, Academic Research Consortium for High Bleeding Risk; HIV, virus dell'immunodeficienza umana; PRECISE-DAPT, PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual AntiPlatelet Therapy; SCC, sindrome coronarica cronica.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

5.4. Screening della malattia coronarica nei soggetti asintomatici

La CAD aterosclerotica asintomatica è di frequente riscontro nella popolazione generale[1097-1100], come dimostrato nello Swedish Cardiopulmonary Bioimage Study, nel quale la CCTA eseguita in 25 182 soggetti senza CAD nota selezionati in maniera casuale ha portato ad identificare la presenza di placche aterosclerotiche nel 42% dei partecipanti, più comunemente nei soggetti di età avanzata e di sesso maschile (41% vs 69% nei maschi di età 50-54 vs 60-64 anni e 19% vs 40% nelle femmine di età 50-54 vs 60-64 anni)[1097]. Il 5% dei partecipanti presentava stenosi coronarica ostruttiva. Nello studio PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis), il 63% dei partecipanti asintomatici di mezza età presentava aterosclerosi subclinica[157], nonostante nella maggior parte dei casi fossero stati classificati nella categoria a basso rischio secondo alcuni score di rischio[142].

Tabella 27 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per lo screening della malattia coronarica nei soggetti asintomatici (Tabella 27 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Nei soggetti sani si raccomanda lo screening opportunistico dei fattori di rischio cardiovascolare, nonché per stimare il rischio di eventi cardiovascolari mediante specifici score, come il sistema SCORE2 e SCORE2-OP, allo scopo di individuare i soggetti ad alto rischio e orientare le decisioni terapeutiche[16,1101,1112].	I	C
Nei pazienti con calcificazioni coronariche precedentemente documentate alla TC del torace dovrebbe essere preso in considerazione di utilizzare tali reperti per migliorare la stratificazione del rischio e orientare il trattamento dei fattori di rischio modificabili[17,1108-1110].	IIa	C
Il CACS può essere preso in considerazione per migliorare la stratificazione del rischio nei soggetti con livelli di rischio prossimi alla soglia decisionale di trattamento[1104-1106].	IIb	C
Qualora la determinazione del CACS non sia disponibile o fattibile, in alternativa può essere presa in considerazione l'ecografia carotidea per rilevare la presenza di malattia aterosclerotica e migliorare la stratificazione del rischio nei soggetti con livelli di rischio prossimi alla soglia decisionale di trattamento[1111].	IIb	B

CACS, score del calcio coronarico; SCORE2, Systematic Coronary Risk Estimation 2; SCORE2-OP, Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons; TC, tomografia computerizzata.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

Nei soggetti asintomatici il rischio di eventi avversi può essere stimato utilizzando il sistema europeo SCORE2 (Systematic Coronary Risk Estimation 2), descritto nelle linee guida ESC 2021 per la prevenzione delle MCV nella pratica clinica[16,1101]. Lo screening sistematico dei fattori di rischio non è fortemente raccomandato nella popolazione generale in quanto è stato dimostrato che non influisce sull'outcome cardiovascolare[1102]. Tuttavia, nel caso in cui un paziente giunga all'osservazione per altri motivi, lo screening opportunistico è efficace nell'aumentare i tassi di rilevamento dei fattori di rischio cardiovascolare, come valori pressori o livelli lipidici elevati, ed è quindi raccomandato, anche se è tuttora incerto se abbia un effetto positivo sull'outcome clinico[1103].

Le informazioni sul grado di CAC possono essere utilizzate per orientare le opzioni terapeutiche per il controllo dei fattori di rischio e per instaurare la terapia ipolipemizzante e antitrombotica nei pazienti con livelli di rischio stimato prossimi alla soglia decisionale di trattamento[1104]. Ad oggi, due studi randomizzati di screening hanno indicato che nei pazienti di giovane età con un CACS elevato la terapia con statine guidata dal CACS influisce sull'outcome[1105,1106]. Il CACS sembrerebbe potenzialmente utile per orientare non solo le modalità di correzione dei fattori di rischio, ma anche la profilassi primaria con aspirina[1107], ma mancano dati derivati da studi randomizzati. Da sottolineare che lo screening opportunistico del burden di CAD aterosclerotica calcifica può essere effettuato con accuratezza mediante TC del torace "non ECG-gated" eseguita per altri motivi[17,1108]. Si raccomanda di riportare l'interpretazione visiva del burden di placca coronarica secondo un semplice score suddiviso in quattro categorie (assente, lieve, moderato, severo)[1108-1110]. Allo stato attuale non esistono comunque evidenze a supporto dell'esecuzione di ulteriori indagini diagnostiche con test di imaging nei soggetti asintomatici sulla base della sola presenza di placche calcifiche.

L'ecografia carotidea, la velocità dell'onda di polso aortica[1111], l'"arterial augmentation index" e l'indice caviglia-braccio sono altre modalità per migliorare la stima del rischio di eventi cardiovascolari, anche se supportate da evidenze più limitate rispetto al CACS.

6. FOLLOW-UP E ASSISTENZA A LUNGO TERMINE

6.1. La voce del paziente

La diagnosi di SCC può influire sull'identità personale, sullo stile di vita e sull'attività lavorativa, nonché può comportare ansia, depressione e trattamenti impegnativi. I pazienti sono esperti della propria condizione e la loro voce e le loro preferenze costituiscono parte integrante delle decisioni terapeutiche. Un maggiore coinvolgimento del paziente si associa ad outcome di salute ancora più favorevoli e un *processo decisionale condiviso* è fondamentale ai fini dell'assistenza a lungo termine[1113].

6.1.1. Comunicazione

La comunicazione è essenziale per favorire la comprensione, l'aderenza e l'impegno del paziente nel processo decisionale[1114]. Una buona comunicazione implica dover fornire informazioni appropriate, ascoltare attivamente, valutare la comprensione del paziente e determinare le prospettive e le priorità del paziente. In una metanalisi che ha incluso 127 studi sulla formazione alla comunicazione, i pazienti avevano il 19% in più di probabilità di non essere aderenti quando i medici avevano una scarsa comunicazione e il 12% in più di probabilità di non essere aderenti quando i loro medici non avevano ricevuto una formazione sulla comunicazione[1115]. La comunicazione e il processo decisionale condiviso possono risultare particolarmente impegnativi nei pazienti con comor-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

bilità, bassa alfabetizzazione sanitaria, differenze linguistiche, decadimento cognitivo, depressione o ansia e quando le evidenze relative ai trattamenti sono meno solide.

I PROMs possono essere utili per migliorare la valutazione e la comunicazione dei sintomi, delle funzioni e della QoL, nonché possono evidenziare problematiche che potrebbero non essere state discusse in precedenza. La sotto- o sovrastima dei sintomi può portare a non instaurare il trattamento o ad instaurare un trattamento inadeguato[1116,1117]. La difficoltà nell'utilizzare di routine i PROMs nella pratica clinica deriva dalla scarsa capacità di interpretazione degli score e della loro limitata integrazione nel processo clinico di routine[1116].

Anche se la qualità della comunicazione può essere migliorata attraverso la formazione, le metanalisi non hanno evidenziato un impatto significativo sugli outcome come la salute fisica o mentale, la soddisfazione, la QoL o fattori di rischio specifici nei pazienti con cancro, diabete e ipertensione[1115,1118,1119]. Ai fini di una migliore comunicazione e di un processo decisionale condiviso può rivelarsi utile l'utilizzo di strumenti strutturati e di risorse di vario tipo (come video, moduli di lavoro e materiali di alfabetizzazione sanitaria) in grado di fornire informazioni personalizzate e ausili decisionali[443]. In una revisione sistematica di 17 RCT, gli strumenti a supporto del processo decisionale nel contesto di patologie severe hanno determinato un miglioramento della consapevolezza del paziente e della sua prontezza nel prendere le decisioni[1120].

La comunicazione del rischio di eventi cardiovascolari e di come tale rischio possa essere mitigato mediante le modifiche dello stile di vita ed il trattamento farmacologico può essere ottimizzata ricorrendo a strumenti visivi o di imaging, utilizzando frequenze naturali piuttosto che percentuali e fornendo un quadro d'insieme positivo (concentrandosi sui benefici della riduzione del rischio)[1121-1125]. La riduzione del rischio relativo ha un effetto maggiormente persuasivo rispetto alla riduzione del rischio assoluto o del numero necessario da trattare[1122]. La stima del rischio può avere un impatto sulla salute nel momento in cui le relative informazioni (es. stratificazione del rischio) possono influire sul comportamento del paziente, sulle decisioni di autogestione e persino sulle decisioni terapeutiche[446]. Ciò consente ai pazienti di ottenere informazioni sulla loro prognosi cardiovascolare e di sentirsi responsabilizzati nel prendere parte al processo decisionale[1126]. Questo approccio può favorire l'auto-motivazione del paziente nell'aderire alla terapia e alle modifiche dello stile di vita, come l'adozione di una sana alimentazione, la pratica di attività fisica, l'allenamento al rilassamento, il controllo del peso corporeo e la partecipazione a programmi di cessazione del fumo nei fumatori resistenti[446]. Qualora precedenti tentativi di passare a uno stile di vita sano o di adottare il trattamento raccomandato dalle linee guida non abbiano avuto successo, possono essere definiti nuovi obiettivi realistici[446].

La comunicazione dovrebbe essere chiara riguardo ai sintomi, anche se di tipo non cardiaco. I pazienti con SCC che soffrono di dolore toracico non cardiaco non ne conoscono la causa e non sanno quali azioni intraprendere; in questi casi si raccomanda un approccio multidisciplinare e una valutazione dell'eziologia non cardiaca sottoponendo il paziente alle opportune indagini in maniera da instaurare un trattamento appropriato[1127,1128].

6.1.2. Depressione e ansia

La depressione è di frequente riscontro nei pazienti con MCV (con una prevalenza del 15-20%) e si associa a scarsa aderenza e ad outcome sfavorevole, come MACE e morte prematura[1129]. La CMD (prevalente nell'INOCA) è correlata allo stress psicologico e alla depressione[946]. Sfortunatamente, la depressione e lo stress psicologico spesso non vengono riconosciuti dato che non esiste uno screening sistematico con strumenti validati[1129]. In una recente metanalisi di 16 studi è stata riportata una prevalenza di ansia post-IM compresa tra il 5.5% e il 58% e i pazienti con ansia hanno mostrato un aumento del 27% del rischio di outcome clinico sfavorevole rispetto a quelli senza ansia[1130]. Di contro, in 1109 pazienti con SCC, ad un follow-up di 15 anni i pazienti con ansia moderata non hanno mostrato un rischio più elevato di eventi cardiovascolari rispetto a quelli con ansia di lieve entità. Nei pazienti con un livello di ansia elevato ma decrescente è stato riportato un HR per eventi cardiovascolari di 1.72 (IC 95% 1.11-2.68)[1131]. In alcuni pazienti il trattamento dei fattori psicosociali, della depressione e dell'ansia con terapia farmacologica, psicoterapia e/o esercizio fisico può migliorare i sintomi e la QoL e, secondo alcune evidenze, anche l'outcome cardiaco[472,1132-1134]. Un'assistenza a step successivi (con terapia iniziale basata sulle preferenze del paziente) e una combinazione di terapie possono rivelarsi maggiormente efficaci[1129,1135]. Come trattamento di prima scelta sono raccomandati gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (nei pazienti con SCC) o interventi non farmacologici, così come è raccomandato un approccio collaborativo multidisciplinare[1129].

6.2. Aderenza e persistenza

In precedenti analisi, nel contesto delle patologie croniche è stata riportata un'aderenza alle terapie a lungo termine nei paesi occidentali in media del 50%, più bassa invece nei paesi in via di sviluppo[1136]. In una recente metanalisi di dati aggregati di 8 studi (n=3904 pazienti con multimorbilità), la prevalenza di mancata aderenza è risultata del 42.63% (IC 95% 34-51%)[1137]. I dati del registro ESC-EORP EUROASPIRE V indicano che molti pazienti, nonostante siano affetti da SCC, hanno uno stile di vita non salutare in termini di fumo, alimentazione e sedentarietà[1138]. La scarsa aderenza e persistenza (ossia il mantenimento nel tempo di una terapia farmacologica o di uno stile di vita salutare) influiscono profondamente sull'efficacia del trattamento, sulla sicurezza del paziente e sull'outcome. L'Organizzazione Mondiale della Sanità si è fatta promotrice della formazione sull'aderenza degli operatori sanitari, dell'adozione di un approccio multidisciplinare, di un rapporto con il paziente costruttivo piuttosto che colpevolizzante, di interventi personalizzati in base alle esigenze della patologia di ciascun paziente e dell'aderenza considerata come un processo dinamico[1136].

L'aderenza alla terapia è caratterizzata da cinque dimensioni: il paziente, la patologia, l'operatore sanitario, la terapia e il sistema sanitario (Figura 16)[1139]. Gli step fondamentali consistono quindi nell'identificare i pazienti a rischio di mancata aderenza, intervenendo su tutte e cinque le dimensioni e sviluppando un percorso multidisciplinare per il mantenimento dell'aderenza nel tempo e una strategia di follow-up[1139].

6.2.1. Aderenza ad uno stile di vita sano

Diverse strategie si sono dimostrate efficaci nel migliorare l'aderenza a lungo termine ad uno stile di vita sano (Figura 17).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

6.2.1.1. Perché le modifiche comportamentali sono difficili

Modificare lo stile di vita e tenere sotto controllo i fattori di rischio può essere un compito arduo, in quanto generalmente si tratta di abitudini e pattern comportamentali consolidati nel tempo. I comportamenti sono dettati prevalentemente dalle abitudini e dai condizionamenti ambientali, quindi l'educazione e l'informazione da sole raramente si dimostrano sufficienti[1140]. Fattori come lo stato psicologico e una scarsa alfabetizzazione sanitaria (associati a depressione e a fattori di rischio comportamentali più deleteri) influiscono anche sulla capacità di implementare le opportune modifiche[1141,1142].

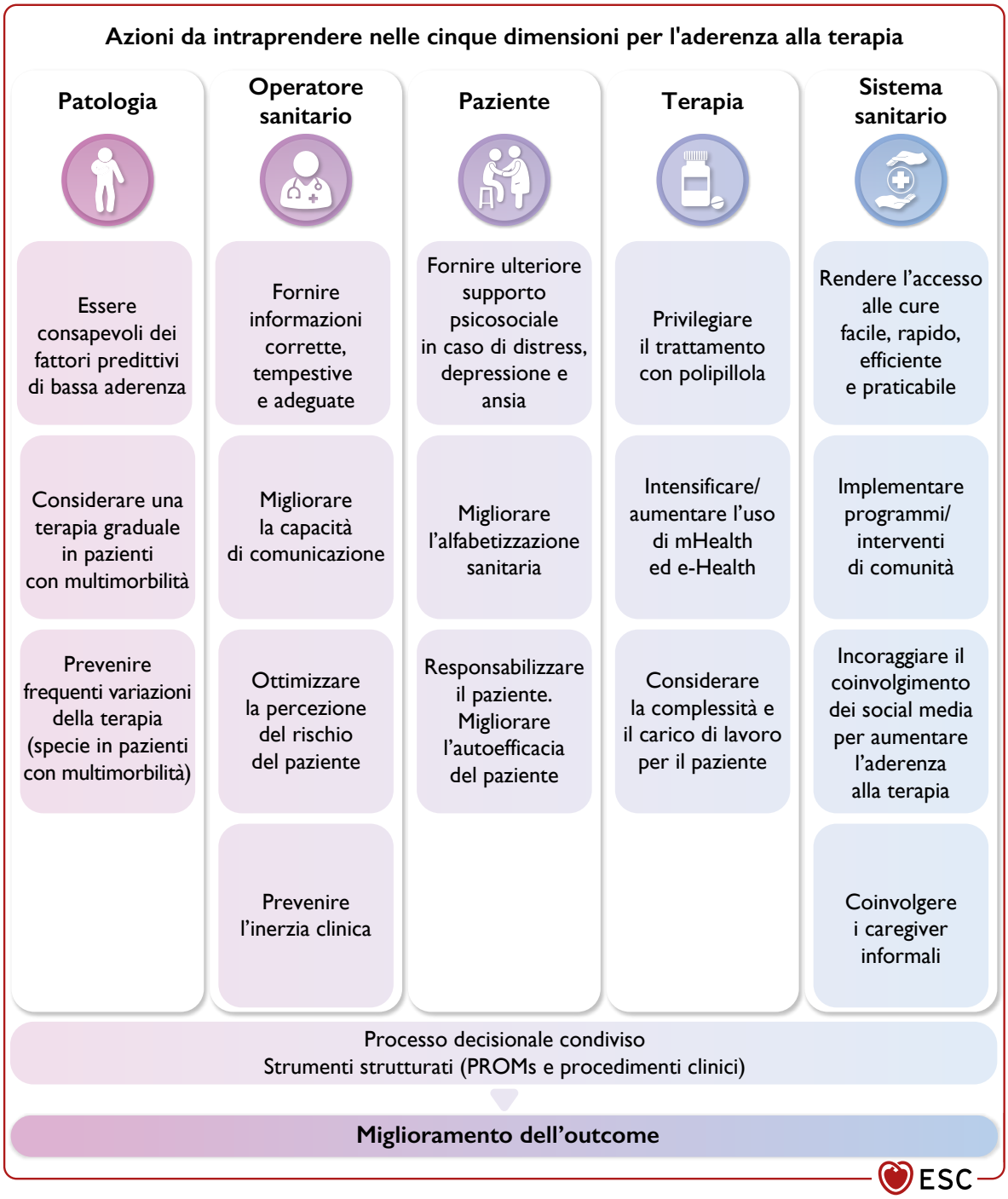

Figura 16. Azioni da intraprendere nelle cinque dimensioni per l'aderenza alla terapia.
e-Health, servizi sanitari forniti utilizzando metodi elettronici; mHealth, servizi sanitari supportati da dispositivi mobili; PROMs, misure di outcome riferite dal paziente.
Adattata da Pedretti et al.[1139]

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

6.2.1.2. Come modificare il comportamento e seguire uno stile di vita salutare

Un approccio multidisciplinare e un counseling comportamentale possono migliorare l'aderenza. In una revisione sistematica e in una metanalisi di 12 RCT che hanno valutato gli interventi incentrati sul paziente coordinati da infermieri in prevenzione secondaria è stata osservata una maggiore aderenza alla cessazione del fumo e alla pratica di attività fisica e un migliore controllo della colesterolemia (con titolazione dei farmaci), ma nessun miglioramento nelle abitudini alimentari, nei valori pressori e glicemici, né nella sopravvivenza[1143]. In una revisione sistematica sul counseling comportamentale, il counseling con tempi di comunicazione medio-alti è risultato associato ad una riduzione del 20% del rischio di eventi cardiovascolari, ad una diminuzione dei valori di PA e di C-LDL e ad un calo dell'adiposità in soggetti adulti con fattori di rischio cardiovascolare[1144]. La visualizzazione di immagini cardiovascolari nelle discussioni sui fattori di rischio si è dimostrata efficace nel ridurre la successiva stima del rischio a 10 anni ed i fattori di rischio individuali[445].

Le modifiche dello stile di vita hanno un impatto anche sui familiari, i partner e gli amici, che dovrebbero quindi essere coinvolti nel supportare il paziente[1139]. L'attività fisica può essere incorporata in modo flessibile, potendo essere praticata ogni giorno o solo in determinati giorni. È stato dimostrato che i modelli di attività fisica limitati a 1-2 sessioni a settimana, ma che soddisfano i livelli raccomandati di attività fisica, riducono o allontanano il rischio di mortalità da ogni causa o

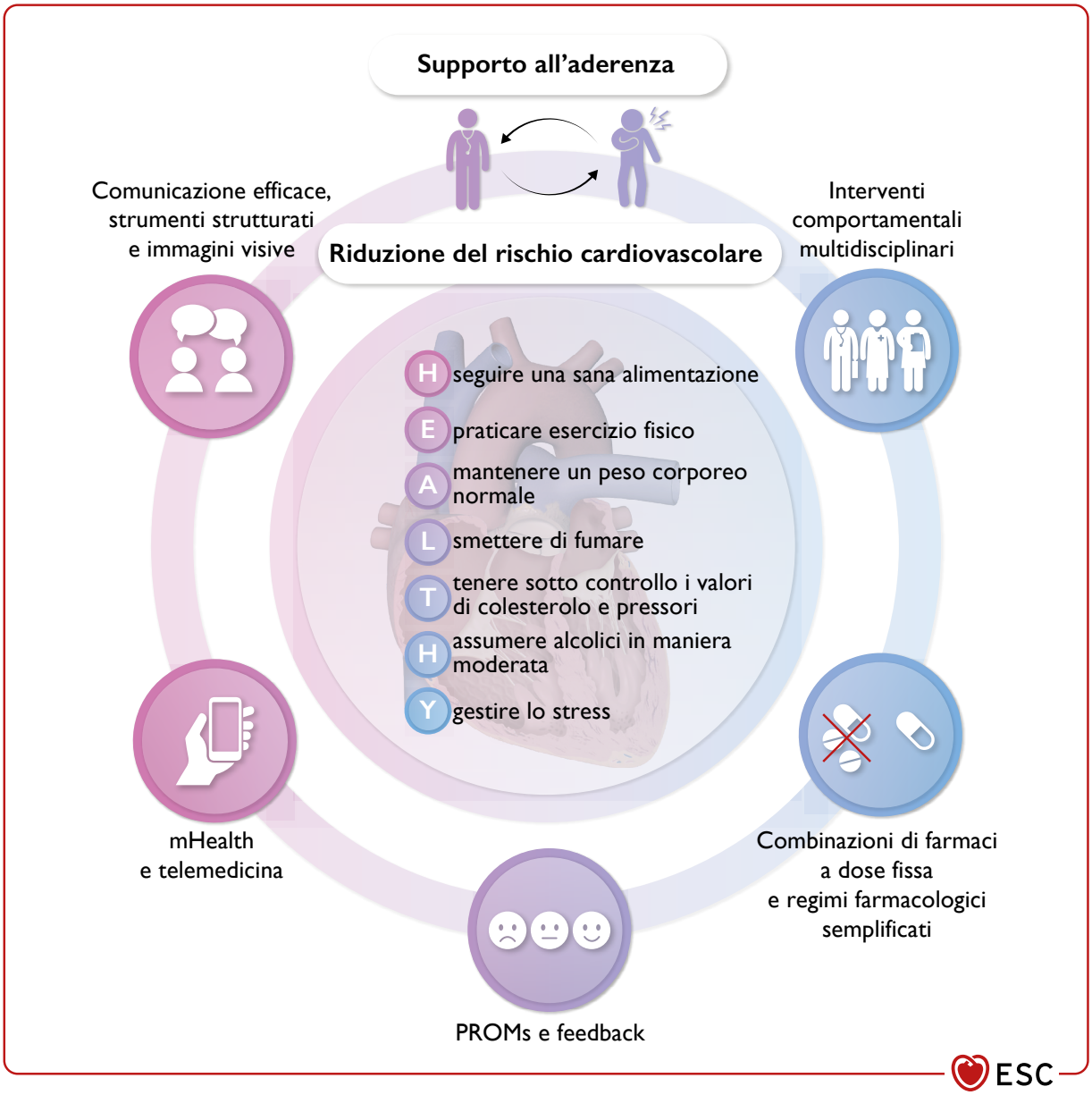

Figura 17. Strategie per l'aderenza a lungo termine ad uno stile di vita sano.
mHealth, servizi sanitari supportati da dispositivi mobili; PROMs, misure di outcome riferite dal paziente.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

correlata a MCV e cancro[477]. Da sottolineare che mantenere nel tempo le modifiche dello stile di vita può essere problematico. Alcuni studi hanno dimostrato che gli interventi sullo stile di vita influiscono sulla salute cardiovascolare e sulle metriche comportamentali, ma gli effetti tendono ad attenuarsi a lungo termine con il diminuire dell'intensità dell'intervento[1145].

6.2.1.3. Salute digitale e mHealth

Alcune tecnologie, come i dispositivi indossabili, internet e gli smartphone, posso facilitare l'implementazione delle modifiche comportamentali e la formazione di abitudini. In 27 studi che hanno incluso un totale di 5165 pazienti con CAD o malattia cerebrovascolare, l'utilizzo di messaggi di testo e delle applicazioni per smartphone è risultato associato ad una maggiore capacità di conseguire i target di PA e di esercizio fisico rispetto alle cure standard, oltre a determinare livelli inferiori di ansia e una maggiore consapevolezza dell'importanza della dieta e dell'esercizio fisico[1146]. Tuttavia, non sono state riscontrate differenze significative nella cessazione del fumo, nei livelli di C-LDL e nelle riospedalizzazioni[1146]. Gli interventi digitali hanno fondamentalmente la funzione di stimolare fattori comportamentali sani, ma sono meno efficaci nel ridurre i comportamenti non salutari (fumo, consumo di alcool, sedentarietà e alimentazione non salutare) e nel migliorare gli outcome clinici[1146,1147].

Nei soggetti affetti da condizioni croniche, incluse le MCV, l'uso dei dispositivi indossabili ha determinato un incremento significativo dell'attività fisica con diminuzione della circonferenza vita, della PA sistolica e dei livelli di C-LDL[491]. La giovane età è risultata associata a un maggior incremento dell'attività fisica con un aumento inferiore del rischio di MCV. I dispositivi indossabili per il tracciamento dell'attività motoria si sono dimostrati efficaci, ma hanno un maggiore effetto quando combinati con altre strategie di modifica comportamentale[491]. In una revisione sistematica di pazienti con SCC che hanno utilizzato i dispositivi per il tracciamento dell'attività in combinazione con il feedback degli operatori sanitari (la maggior parte dei quali ha anche fornito informazioni sullo stile di vita) è stato osservato un aumento significativo del VO_2 di picco negli studi in cui i partecipanti utilizzavano un accelerometro (ma non un contapassi) rispetto a coloro che non lo utilizzavano. Nei vari studi l'effetto complessivo si è tradotto in una riduzione del rischio di MACE e in un miglioramento della QoL[1148]. In maniera analoga è stato dimostrato che nei soggetti con MCV (1543 partecipanti, la maggior parte dei quali con SCC) le applicazioni per smartphone e tablet aumentano i livelli di attività fisica (minuti a settimana o passi al giorno). Questo effetto è risultato più evidente negli studi di piccole dimensioni focalizzati unicamente sull'attività fisica, nei partecipanti di età ≥60 anni e per una durata degli interventi di 3 mesi[1149]. L'aderenza tramite app è risultata compresa tra il 20% e l'85% e tendeva a diminuire nel tempo. Da sottolineare che l'implementazione della salute digitale e della mHealth non dovrebbe fungere da impedimento ad un'assistenza meno orientata alla salute digitale per coloro che non hanno familiarità con le nuove tecnologie (ad esempio gli anziani).

6.2.1.4. Come valutare l'aderenza

Durante gli incontri con il medico le questioni riguardanti lo stile di vita e l'aderenza alla terapia farmacologica devono essere affrontate adottando un approccio non colpevolizzante nell'ottica di identificare eventuali impedimenti e offrire soluzioni personalizzate per promuovere azioni più salutari. Gli incontri sono utili per esaminare i dati di automonitoraggio registrati dal paziente (in formato digitale o per iscritto), i dati dell'accelerometro e i diari o i questionari validati sull'attività fisica.

6.2.2. Aderenza alla terapia medica

La GDMT è fondamentale per una gestione ottimale delle SCC e per la prevenzione degli eventi cardiovascolari ma la sua efficacia dipende dall'aderenza e dalla persistenza del paziente al trattamento. Nonostante le solide evidenze sui benefici in termini di mortalità e morbilità[1150], l'aderenza alla GDMT è ancora subottimale[1151]. Per quanto l'aderenza sia solitamente più elevata negli RCT, circa il 28% dei pazienti con SCC dello studio ISCHEMIA non era aderente alla terapia prescritta al basale e la mancata aderenza è risultata associata a uno stato di salute significativamente peggiore indipendentemente dalla randomizzazione alla strategia conservativa o invasiva[1152]. L'aderenza alla terapia può essere intenzionale o non intenzionale e diversi fattori, quali la politerapia, un regime farmacologico complesso, i costi elevati e gli effetti collaterali, possono avere un impatto negativo.

6.2.2.1. Strategie per migliorare l'aderenza alla terapia farmacologica

Migliorare l'aderenza alla terapia si è dimostrato problematico[1153]. In una revisione sistematica e in una metanalisi (771 studi pubblicati fino al 2015), gli interventi incentrati sui comportamenti, ad esempio associando l'assunzione dei farmaci alle attività di vita quotidiana, sono risultati più efficaci di quelli basati su strategie cognitive[1154]. In una revisione sistematica di 17 studi sull'aderenza per la prevenzione secondaria delle MCV, un servizio di brevi messaggi, la terapia combinata in compressa singola a dosi fisse e un intervento da parte di un operatore sanitario di comunità (ciascuna opzione implementata singolarmente) hanno portato ad una migliore aderenza rispetto alle cure standard[1155]. Gli interventi comportamentali e gli interventi combinati comportamentali/educazionali hanno determinato un miglioramento dell'aderenza negli adulti di età avanzata in politerapia (evidenza di bassa qualità), mentre gli interventi esclusivamente educazionali sono supportati da evidenze insufficienti[1156]. I promemoria inseriti nelle confezioni dei farmaci – cioè confezioni con indicata la data e l'orario di assunzione del farmaco (contenitori preriempiti) – possono fungere da richiamo, con alcune evidenze che depongono per un maggior numero di compresse assunte e per un miglioramento dei valori di PA diastolica e di HbA1c[1157]. Il trattamento della depressione svolge un ruolo importante, come documentato in un'analisi di 124 443 pazienti nei quali uno stato depressivo è risultato associato ad un'aderenza inadeguata e subottimale alla terapia raccomandata a 12 mesi post-PCI[1158]. È stato dimostrato che la semplificazione dei regimi farmacologici mediante l'uso della polipillola a dosi fisse aumenta l'aderenza[1159-1162]. Nello studio SECURE, nei pazienti con IM negli ultimi 6 mesi randomizzati a terapia con polipillola contenente aspirina, ramipril e atorvastatina è stata riportata una riduzione significativa dell'incidenza di MACE e un'aderenza più elevata a 6 e 24 mesi rispetto al gruppo randomizzato alle cure standard[1163].

6.2.2.2. Strategie di mHealth per l'aderenza alla terapia farmacologica

In una revisione che ha valutato l'effetto dei messaggi di testo sul cellulare, sono stati riportati risultati promettenti, anche se

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

supportati da evidenze limitate, in termini di miglioramento dell'aderenza alla terapia farmacologica fino a 12 mesi dopo un evento coronarico acuto[1164]. In maniera analoga, in un'altra revisione di 24 studi sull'uso di messaggi di testo e/o app sono state documentate solide evidenze che dimostravano un miglioramento dell'aderenza alla terapia farmacologica[1146]. In uno studio pilota su 135 pazienti non aderenti con ipertensione e/o diabete randomizzati ad un intervento altamente personalizzato basato sulle tecnologie digitali (messaggi di testo e risposta vocale interattiva) o alle cure standard per 12 settimane, l'aderenza alla terapia farmacologica è risultata significativamente più elevata nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo, accompagnandosi anche ad un miglioramento dei valori di PA sistolica e di HbA1c[1165].

Tabella 28 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'aderenza alla terapia farmacologica e alle modifiche dello stile di vita (Tabella 28 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Per migliorare l'aderenza del paziente ad uno stile di vita sano e alla terapia farmacologica si raccomandano interventi di mHealth (es. utilizzando messaggi di testo, applicazioni, dispositivi indossabili)[491,1148,1149,1154,1156,1164].	I	A
Per migliorare l'aderenza si raccomandano interventi comportamentali[491,1140,1144].	I	B
Per aumentare l'aderenza del paziente alla terapia medica si raccomanda di semplificare i regimi farmacologici (es. utilizzando combinazioni di farmaci a dose fissa)[1139,1163,1166].	I	B
Per promuovere l'aderenza si raccomanda il coinvolgimento multiprofessionale e dei familiari, oltre all'educazione e al coinvolgimento del paziente[1139].	I	C

mHealth, servizi sanitari supportati da dispositivi mobili.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

6.3. Diagnosi di progressione della malattia

Il follow-up a lungo termine dei pazienti con SCC che presentano CAD accertata (pregresso IM acuto, rivascolarizzazione, CAD nota) o CAD non ostruttiva prevede la sorveglianza della progressione della malattia, ma esistono solamente pochi dati in letteratura su modalità, frequenza e durata. Il follow-up dei pazienti dipende dalla loro condizione clinica in termini di fattori di rischio cardiovascolare, sintomi residui, complicanze cardiache [es. rimodellamento e disfunzione VS post-infarto, concomitante insufficienza mitralica (per lo più funzionale), SC noto, aritmie significative] e comorbilità non cardiache come PAD, ictus e disfunzione renale.

Il follow-up ha lo scopo principalmente di determinare il rischio del paziente di sviluppare nuovi eventi cardiaci mediante la stratificazione del rischio e di identificare i sintomi suggestivi di progressione della CAD, nonché di diagnosticare e gestire tempestivamente le complicanze extra-coronariche, come l'insorgenza di SC, aritmie e disfunzione valvolare. Inoltre, durante il follow-up a lungo termine deve essere ottimizzata e aggiustata la terapia antianginosa e "disease-modifying" in base allo sviluppo di eventuali comorbilità e tenendo conto e valutando nel tempo anche i potenziali benefici vs il rischio di sanguinamento della terapia antitrombotica.

La valutazione dello stato anginoso è da sempre ritenuta una componente fondamentale del follow-up clinico, ma è opportuno rammentare che l'angina si risolve nel 40% dei pazienti con SCC entro 1 anno con percentuali a mano a mano più elevate negli anni successivi, spesso senza la necessità di un intervento di rivascolarizzazione o di un aggiustamento della terapia antianginosa[404]. Viceversa, i pazienti con angina persistente o ricorrente sono a più alto rischio di morte cardiovascolare o IM[404], anche se l'angina persistente è risultata associata ad una prognosi peggiore unicamente nei pazienti con pregresso IM[408].

6.3.1. Fattori di rischio per eventi ricorrenti di malattia coronarica

I pazienti con ASCVD accertata sono ad alto rischio di eventi ricorrenti e sono stati identificati diversi fattori di rischio. Nel registro REACH, oltre ai classici fattori di rischio, anche il burden di malattia, la mancanza di trattamento e l'area geografica sono risultati correlati ad un aumentato rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare nei pazienti con SCC ed è stato validato uno score di rischio che consente di stimare il rischio di MACE[1167]. Utilizzando i dati di pazienti con SCC stabilizzati provenienti da 27 paesi europei inclusi nelle survey EUROASPIRE IV e V, è stato sviluppato un nuovo modello di rischio con un calcolatore online per la stima di eventi CV ricorrenti in pazienti di età <75 anni, validato esternamente nel registro SWEDEHEART[1168,1169]. Questo modello ha evidenziato che il rischio di MACE ricorrenti è fondamentalmente determinato dalla presenza di comorbilità quali diabete, insufficienza renale e dislipidemia, ma anche da sintomi di depressione e ansia. Il valore predittivo dei classici fattori di rischio, dello stile di vita e dei fattori sociodemografici per la stima del rischio di MACE ricorrenti è stato confermato in uno studio su pazienti con CAD accertata che ha utilizzato i dati della UK Biobank[1170]. Inoltre, un'elevata predisposizione genetica alla CAD, bassi livelli di C-HDL e un'età più giovane al primo evento di SCA sono risultati i fattori predittivi più forti del rischio di recidiva. In un'ampia popolazione degli Stati Uniti, uno score di rischio poligenico utilizzato congiuntamente allo score di rischio Framingham si è dimostrato utile nel perfezionare la stima degli eventi[1171]. Nonostante l'affinamento della stima del rischio di MACE, i diversi fattori di rischio hanno uno scarso potere predittivo e nei pazienti con SCC una parte significativa di MACE ricorrenti rimane inspiegabile. Inoltre, nei modelli non sono incorporate informazioni su funzione VS, SC, concomitante valvulopatia, burden di malattia aterosclerotica in altri distretti vascolari o severità della CAD esistente[1172]. Nonostante siano stati definiti i fattori di rischio per eventi cardiaci ricorrenti, non sono mai stati valutati percorsi clinici predefiniti per il follow-up a lungo termine delle diverse categorie di pazienti con SCC e, di conseguenza, il follow-up clinico a lungo termine dei pazienti con SCC è prevalentemente empirico, basato su un attento giudizio clinico e sugli stessi criteri utilizzati nel procedimento diagnostico iniziale per definire l'alto rischio di eventi avversi (Sezione 3.3.5 e Figura 18).

6.3.2. Organizzazione del follow-up a lungo termine

Nel programmare il follow-up a lungo termine nei pazienti con SCC e angina ricorrente o in aggravamento, è importante tenere in considerazione alcuni fattori quali la tipologia

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

di paziente, la presenza di fattori di rischio, la disponibilità delle tecniche diagnostiche e il rapporto costo-efficacia secondo le politiche sanitarie regionali o nazionali. Nel corso del follow-up a lungo termine possono svilupparsi o ripresentarsi diversi fenotipi di SCC, che possono portare a modificare la strategia di follow-up nel tempo. Gli intervalli e le modalità di valutazione durante il follow-up a lungo termine possono variare in funzione del fenotipo di SCC, del burden coronarico aterosclerotico, della presenza di CMD e della severità della disfunzione VS ischemica.

Si può seguire un approccio per singoli step basato sulla valutazione del rischio, come quello applicato per la diagnosi e il trattamento dei soggetti con sospetta SCC.

Step 1: questa fase consiste in una valutazione clinica annuale, da parte di un medico di medicina generale o di un cardiologo, che comprende la valutazione dei sintomi, la revisione della terapia farmacologica, l'esame obiettivo, un ECG a 12 derivazioni a riposo e un esame del sangue per la determinazione del profilo lipidico, della funzionalità renale e dello stato glicemico, ed un emocromo completo. All'ECG deve essere valutata la frequenza cardiaca, il ritmo, l'evidenza di ischemia/infarto silente e gli intervalli PR, QRS e QT. Nel caso si rilevino nuovi sintomi indicativi di SCA, in particolare quando associati ad alterazioni ECG, ci si deve attenere alle linee guida ESC 2023 per la gestione dei pazienti con SCA[65]. Nei pazienti asintomatici si può mantenere o ottimizzare la

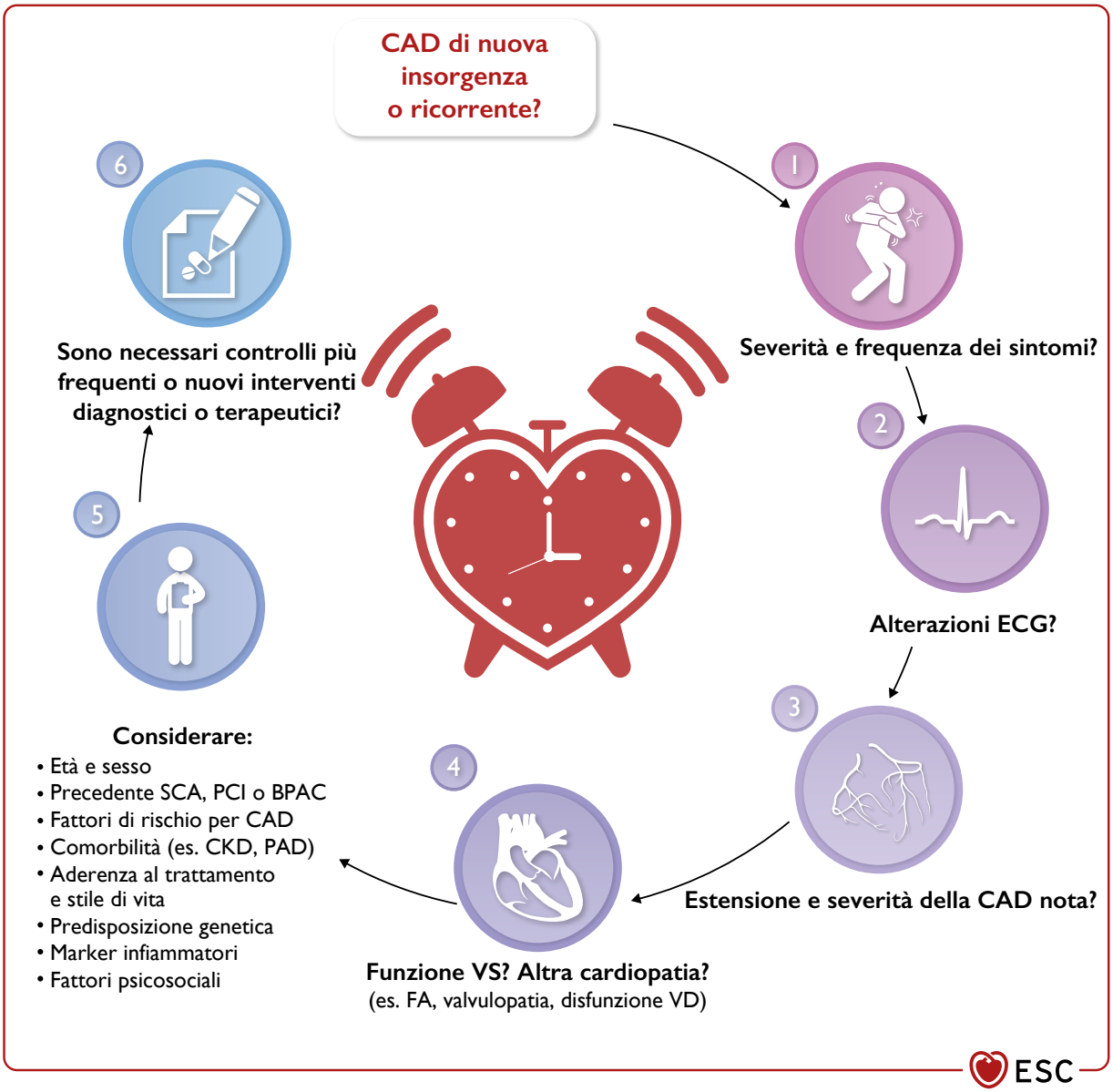

Figura 18. Approccio per il follow-up dei pazienti con sindrome coronarica cronica accertata.
BPAC, bypass aortocoronarico; CAD, malattia coronarica; CKD, malattia renale cronica; ECG, elettrocardiogramma; FA, fibrillazione atriale; PAD, arteriopatia periferica; PCI, procedura coronarica percutanea; SCA, sindrome coronarica acuta; SCC, sindrome coronarica cronica; VD, ventricolare destra; VS, ventricolare sinistra.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

terapia medica e le misure di modifica dello stile di vita per il controllo dei fattori di rischio.

Step 2: se il paziente con SCC sviluppa nuovi sintomi anginosi o mostra un aggravamento dell'angina o sintomi di SC, aritmie o alterazioni ECG, è fondamentale eseguire un'ulteriore valutazione cardiaca, soprattutto nel caso di sintomi persistenti nonostante GDMT ottimale. Il rischio di eventi ricorrenti di CAD deve essere valutato in base ai sintomi, alla progressione dei fattori di rischio e alle alterazioni ECG a riposo. L'ecocardiografia può essere eseguita per valutare la funzione VS, le dimensioni cardiache e le anomalie valvolari. L'ECG da sforzo può essere preso in considerazione per confermare i sintomi e valutare la capacità funzionale quando si ritiene che i risultati possano verosimilmente portare a modificare il trattamento. Tuttavia, nei pazienti asintomatici sottoposti a PCI non è raccomandata l'esecuzione di routine dei test funzionali, in quanto ad un follow-up di 2 anni non si sono dimostrati associati ad un miglioramento dell'outcome rispetto alle cure standard[1173].

Step 3: i pazienti con SCC con sintomi persistenti a bassi livelli di esercizio nonostante GDMT ottimale o con funzione VS inaspettatamente ridotta, in particolare con alterazioni della contrazione regionale, devono essere sottoposti ad ulteriori test cardiaci per valutare la progressione della CAD e il rischio di eventi.

Nei pazienti con CAD non ostruttiva accertata, la CCTA può rivelarsi utile nell'identificare nuove stenosi ostruttive, valutare la progressione della malattia aterosclerotica e rilevare le placche con caratteristiche di alto rischio, mentre l'imaging funzionale è ragionevole per identificare la presenza di ischemia miocardica e guidare l'ulteriore gestione. Nei pazienti con ANOCA/INOCA in terapia medica stratificata, la CCTA può essere utile per rilevare la CAD di nuova insorgenza o in progressione.

Nei pazienti con CAD ostruttiva o pregressi eventi cardiaci, l'imaging funzionale non invasivo rappresenta il metodo preferenziale per rilevare e quantificare l'ischemia miocardica e/o il tessuto cicatriziale. Tuttavia, nei pazienti con sintomi anginosi fortemente limitanti e ischemia severa nota ai test funzionali o con evidenza di CAD ad alto rischio alla CCTA, è preferibile eseguire direttamente l'ICA ai fini dell'intervento di rivascolarizzazione in ragione dell'altissimo rischio di eventi ricorrenti. Nonostante la CCTA sia in grado di evidenziare la pervietà del graft ed escludere la presenza di restenosi intrastent (ISR) nelle arterie con lume ampio, nei pazienti con pregressa rivascolarizzazione è da preferire l'imaging funzionale in considerazione dell'elevata frequenza di CAD estesa in questa categoria di pazienti[1174-1176].

Step 4: in tutti i pazienti con sintomi anginosi ricorrenti o in aggravamento, prima di prendere in considerazione altri interventi devono essere intensificate le modifiche dello stile di vita, la gestione dei fattori di rischio e la GDMT. Nei pazienti con ischemia miocardica inducibile significativa o CAD ad alto rischio che presentano sintomi anginosi persistenti nonostante le modifiche dello stile di vita e l'intensificazione della GDMT, può essere necessario il reintervento di rivascolarizzazione coronarica per alleviare i sintomi e migliorare la prognosi. Nei pazienti con pregresso BPAC con sintomi stabili è importante ottimizzare la GDMT ogniqualvolta possibile. In caso di angina persistente nonostante GDMT ottimale, l'ICA o la CCTA si rivelano utili nell'orientare le decisioni terapeutiche[1177-1179]. In caso di sintomatologia incerta, i test funzionali possono essere utili nel rilevare la presenza e l'estensione dell'ischemia miocardica.

6.3.3. Test diagnostici non invasivi

È stato dimostrato che nei pazienti con CAD tutti i test diagnostici non invasivi, come la CCTA, la scintigrafia perfusionale con SPECT o PET da stress, l'ecocardiografia da stress e la RMC da stress, consentono di ottenere informazioni prognostiche[296,1180,1181]. L'imaging anatomico con CCTA ha il vantaggio di fornire informazioni sulle patologie del tronco comune e sulla pervietà del graft, mentre l'imaging da stress fornisce informazioni sull'entità dell'ischemia, dimostrandosi utile ai fini di un'appropriata pianificazione gestionale. Ad esempio, i pazienti sintomatici nei quali si riscontri ischemia miocardica moderato-severa nonostante GDMT vengono generalmente sottoposti a rivascolarizzazione. Nei pazienti con ANOCA/INOCA nota, l'imaging non invasivo con scintigrafia perfusionale con SPECT o PET da stress, la RMC da stress o l'ecocardiografia da stress si confermano come indagini di prima scelta, anche se possono avere una resa diagnostica bassa[927], ma lo standard attuale rimane il test funzionale invasivo.

Tabella 29 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la diagnosi di progressione della malattia nei pazienti con sindrome coronarica cronica accertata (Tabella 29 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Pazienti asintomatici con sindrome coronarica cronica accertata		
Indipendentemente dai sintomi, si raccomanda di effettuare visite periodiche (es. ogni anno) presso un medico di medicina generale o un professionista sanitario del settore cardiovascolare per valutare il controllo dei fattori di rischio cardiovascolare ed eventuali variazioni del livello di rischio, dello stato di malattia e delle comorbilità che potrebbero necessitare di interventi sullo stile di vita o interventi farmacologici o procedurali.	I	C
Pazienti sintomatici con sindrome coronarica cronica accertata		
Nei pazienti che presentano un deterioramento della funzione sistolica VS non imputabile a cause reversibili (es. tachicardia di lunga durata o miocardite) si raccomanda di rivalutare lo stato della CAD.	I	C
Nei pazienti con sintomi di nuova insorgenza o in aggravamento si raccomanda di eseguire la stratificazione del rischio, preferibilmente mediante imaging da stress.	I	C
Nei pazienti con sintomi refrattari alla terapia medica o ad alto rischio di eventi avversi si raccomanda di eseguire l'angiografia coronarica invasiva (con determinazione dell'FFR/iFR se opportuno) per la stratificazione del rischio e per decidere se procedere alla rivascolarizzazione allo scopo di migliorare i sintomi e la prognosi.	I	C

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Nei pazienti con SCC e sintomi refrattari alla terapia medica, precedentemente sottoposti a rivascolarizzazione coronarica, dovrebbe essere presa in considerazione la CCTA per valutare la pervietà del bypass o dello stent (per stent ≥3 mm)[1174-1176].	IIa	B

CAD, malattia coronarica; CCTA, angio-tomografia computerizzata coronarica; FFR, riserva frazionale di flusso; iFR, instantaneous wave-free ratio; SCC, sindrome coronarica cronica; VS, ventricolare sinistra.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

6.4. Trattamento in caso di insuccesso della rivascolarizzazione miocardica

Un paziente rivascolarizzato su cinque necessita di reintervento entro i primi 5 anni dalla procedura, con un rischio più elevato dopo PCI rispetto al BPAC[1182]. L'insuccesso della rivascolarizzazione può manifestarsi poco dopo la procedura iniziale (entro i primi 30 giorni) o più tardivamente, e la comparsa di sintomi ricorrenti può essere dovuta a restenosi del segmento coronarico trattato o al fallimento del graft[772], congiuntamente alla progressione della CAD nativa sottostante[1183,1184]. Le evidenze relative alla diagnosi e alla gestione dei pazienti nei quali la rivascolarizzazione miocardica non abbia avuto successo sono riassunte nel documento di consenso dell'EAPCI (European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions) pubblicato nel 2020[1182].

6.4.1. Insuccesso della procedura coronarica percutanea

L'insuccesso della PCI è dovuto prevalentemente a trombosi dello stent e ad ISR. La trombosi dello stent si verifica più raramente ed è multifattoriale, spesso dovuta a fattori anatomici e meccanici, nonché alla mancata aderenza o ad una scarsa risposta alla terapia antiaggregante[1182,1185]. La maggior parte dei pazienti con trombosi dello stent presenta SCA e dovrebbe essere trattata secondo quanto indicato nelle relative linee guida ESC 2023[65]. Per confermare la diagnosi e il trattamento deve essere eseguita l'ICA d'urgenza. Una volta ripristinato il flusso coronarico, deve essere eseguito l'imaging intracoronarico per identificare la causa meccanica. Il reimpianto di DES è indicato in caso di rottura o collasso dello stent e di dissezione residua ai bordi, mentre la dilatazione con palloncino ad alta pressione è indicata in caso di sotto-espansione o malapposizione dello stent.

L'ISR si verifica in conseguenza di una lesione della parete vasale (iperplasia neointimale) o di neoaterosclerosi nel segmento coronarico trattato. L'incidenza di restenosi di intra-DES, per quanto significativamente meno frequente rispetto a quella registrata con gli stent metallici, è del 10% a 10 anni post-impianto[1182] e rappresenta la principale causa di insuccesso della PCI. La presentazione clinica dell'ISR è prevalentemente caratterizzata da SCC, con SCA nel 20% dei casi, mentre è asintomatica nei restanti casi. Le indicazioni per il trattamento dell'ISR sono analoghe a quelle previste per la CAD nativa. La somministrazione di mezzo di contrasto sotto controllo radiologico e l'imaging intracoronarico sono consigliati per determinare il meccanismo dell'ISR. Il trattamento dell'ISR mediante PCI deve essere focalizzato sul segmento stenotico. Sono necessarie la preparazione della lesione (dilatazione con palloncino ad altissima pressione, litotrissia intravascolare, aterectomia rotazionale), la correzione delle complicanze meccaniche[1182] e, successivamente, l'angioplastica con pallone medicato o l'impianto di DES[1186,1187]. L'angioplastica con pallone medicato e il reimpianto di DES si sono dimostrati ugualmente efficaci e sicuri nel trattamento dell'ISR di stent metallici, mentre l'angioplastica con pallone medicato è risultata meno efficace del reimpianto di DES a rilascio di paclitaxel nel trattamento dell'ISR di DES[1186]. Tuttavia, a 10 anni di follow-up non sono state osservate differenze negli endpoint clinici tra angioplastica con pallone medicato ed impianto di DES, ed entrambe sono risultate più efficaci dell'angioplastica con pallone nel prevenire la rivascolarizzazione della lesione target[1187]. L'uso di DES a rilascio di everolimus è risultato associato ad un miglior outcome a lungo termine rispetto ai palloni medicati[1188].

6.4.2. Gestione del fallimento del graft dopo bypass aortocoronarico

Una serie di ragioni possono impattare negativamente sulla pervietà del graft[1189], come aspetti tecnici (qualità del materiale del graft, precisione chirurgica) e fisiopatologici (flusso competitivo, attività del sistema di coagulazione, progressione della malattia, ecc.). Si ritiene che gli aspetti tecnici e il flusso competitivo influiscano sul fallimento precoce del graft, mentre la progressione della malattia e la degenerazione del graft influiscano sulla pervietà a lungo termine[1182,1189].

La maggior parte delle occlusioni del graft sono clinicamente silenti[1189]. In caso di comparsa di sintomi è necessario eseguire rapidamente un esame diagnostico (es. ECG, determinazione dei biomarker e possibilmente ulteriore coronarografia) allo scopo di limitare o prevenire potenziali danni correlati all'occlusione del graft[316]. Il fallimento in acuto del graft (<1 mese post-BPAC) è stato riportato in circa il 12% dei casi, dovuto principalmente a problemi tecnici[1190], mentre il fallimento tardivo del graft di vena safena è stato documentato nel 50% dei casi a 10 anni, con tassi di occlusione del graft venoso del 27% ad 1 anno post-BPAC[771,1191].

La decisione sul trattamento ottimale (conservativo, revisione/reintervento di BPAC o PCI del vaso nativo o del graft malato) deve essere presa su base individuale tenendo in considerazione la stabilità emodinamica, le ragioni tecniche sottese al fallimento del graft e la possibilità di trattare la CAD nativa. In caso di fallimento tardivo del graft è da preferire la PCI rispetto al reintervento di BPAC, con PCI del vaso nativo piuttosto che del graft[772,1182,1192,1193].

Qualora si renda necessario un nuovo intervento chirurgico, in linea generale il rischio operatorio è più elevato[1182,1192] e se viene eseguito nella fase acuta è generalmente presente ischemia acuta e le aderenze e la presenza di graft pervi aumentano la complessità della procedura. È quindi importante soppesare tale rischio vs il beneficio atteso. Tenuto conto che l'innesto di un'arteria toracica interna sinistra (LITA) pervia su LAD conferisce la maggior parte del potenziale prognostico del BPAC[1189,1194], il reintervento BPAC è raccomandato primariamente nei pazienti con indicazione a BPAC e occlusione della LITA o quando la LITA non sia stata già utilizzata nel precedente intervento[772].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Tabella 30 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento in caso di insuccesso della rivascolarizzazione (Tabella 30 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Per il trattamento della restenosi intrastent di DES è raccomandato l'uso dei DES piuttosto che dei palloni medicati[1186-1188].	I	A
La LIMA, quando non sia stata già utilizzata, è raccomandata quale condotto arterioso preferenziale per il reintervento di BPAC[1195].	I	B
Il reintervento di BPAC dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti senza pervietà del graft con LIMA su LAD[842,1192,1196].	IIa	B
La PCI del vaso nativo bypassato dovrebbe essere presa in considerazione quale approccio preferenziale rispetto alla PCI del graft malato[1197].	IIa	B

BPAC, bypass aortocoronarico; DES, stent medicato; LAD, arteria discendente anteriore sinistra; LIMA, arteria mammaria interna sinistra; PCI, procedura coronarica percutanea.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

6.5. Angina/ischemia ricorrente o refrattaria

L'invecchiamento della popolazione unitamente all'aumento dei tassi di sopravvivenza nei pazienti con CAD a seguito dei progressi compiuti nella terapia medica anti-ischemica e nella rivascolarizzazione coronarica hanno portato a un numero crescente di pazienti affetti da CAD severa e diffusa non più candidabili ad ulteriori procedure di rivascolarizzazione. Una percentuale di pazienti con CAD compresa tra il 2% e il 24% presenta attacchi anginosi ogni giorno o ogni settimana, nonostante assumano terapia antianginosa e/o siano stati sottoposti a PCI o BPAC[555].

L'angina refrattaria è definita da sintomi di lunga durata (>3 mesi) dovuti ad ischemia reversibile accertata: (a) per la presenza di CAD ostruttiva, che non può essere controllata mediante titolazione della terapia medica con l'aggiunta di altri farmaci antianginosi, o mediante bypass o PCI con ricanalizzazione dell'occlusione coronarica totale cronica; o (b) per la presenza di ANOCA/INOCA. Nel caso di ANOCA/INOCA, prima di porre diagnosi di angina refrattaria occorre eseguire ulteriori indagini per definire i diversi endotipi (Sezione 4.4.2) e il trattamento appropriato (Sezione 6.3)[36].

I pazienti con angina refrattaria presentano una scarsa QoL e vanno incontro a frequenti ospedalizzazioni, il che comporta un elevato utilizzo delle risorse[555]. Una volta che i target anti-ischemici convenzionali non si siano dimostrati sufficienti, le nuove terapie possono essere classificate in base al meccanismo d'azione, alla promozione della crescita del circolo collaterale, alla ridistribuzione transmurale del flusso ematico e alla neuromodulazione della sindrome del dolore cardiaco.

Dopo che tutte le strategie di terapia medica e di rivascolarizzazione meccanica non consentano la remissione dei sintomi anginosi, in considerazione della natura cronica della malattia e dopo valutazione del rapporto rischio/beneficio, tra le opzioni attualmente disponibili le più promettenti e facilmente implementabili nella pratica clinica quotidiana sono rappresentate dalla contropulsazione esterna potenziata e dal dispositivo per la riduzione del seno coronarico[555] (vedi Sezioni 4.2 e 4.4). In alcuni studi la contropulsazione esterna potenziata si è dimostrata efficace nel migliorare l'angina refrattaria[1198].

Il Coronary Sinus Reducer consiste in un grosso dispositivo in acciaio inossidabile che consente di creare un restringimento controllato del seno coronarico aumentando la pressione del seno coronarico e migliorando la perfusione nel territorio della LAD[1199]. In una recente metanalisi che ha incluso 8 registri e un RCT per un totale di 846 pazienti con angina refrattaria, l'utilizzo del Coronary Sinus Reducer ha determinato un miglioramento della classe della Canadian Cardiovascular Society (CCS) ≥1 nel 76% dei pazienti (IC 95% 73-80%) e un miglioramento della classe CCS ≥2 nel 40% dei pazienti (IC 95% 35-46%)[1200]. Nello studio ORBITA-COSMIC (Coronary Sinus Reducer Objective Impact on Symptoms, MRI Ischaemia and Microvascular Resistance), un RCT "proof-of-concept" di piccole dimensioni, l'impianto del dispositivo non ha determinato un miglioramento della perfusione miocardica transmurale, ma è risultato associato a un miglioramento dei sintomi anginosi rispetto al placebo[1201].

Sono attualmente in corso alcuni RCT che stanno valutando l'uso del Coronary Sinus Reducer nel contesto di ANOCA/INOCA, come il COSIMA (COronary SInus Reducer for the Treatment of Refractory Microvascular Angina, NCT04606459) e il COSIRA-II (Efficacy of the COronary SInus Reducer in Patients with Refractory Angina II, NCT05102019).

Stanno emergendo alcune terapie farmacologiche innovative come le terapie angiogenetiche basate sul fattore di crescita dell'endotelio vascolare e sul fattore di crescita dei fibroblasti, nonché le terapie con cellule staminali con rilascio intramiocardico di cellule CD34+[1202,1203], che tuttavia necessitano di ulteriori RCT per validarne la fattibilità.

Tabella 31 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i pazienti con angina/ischemia ricorrente o refrattaria (Tabella 31 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Nei pazienti con angina refrattaria che comporta una scarsa qualità di vita e con documentata o sospetta ANOCA/INOCA si raccomanda di eseguire i test funzionali invasivi per definire gli endotipi di ANOCA/INOCA e il trattamento più appropriato, tenendo conto delle scelte e delle preferenze del paziente[36,37,298,930,939,985].	I	B
Nei pazienti con angina invalidante e CAD ostruttiva refrattaria alla terapia medica ottimale e alle strategie di rivascolarizzazione può essere preso in considerazione, presso centri qualificati, l'uso di un dispositivo di riduzione del seno coronarico per migliorare i sintomi[1199-1201,1204].	IIb	B

ANOCA, angina in assenza di malattia coronarica ostruttiva; CAD, malattia coronarica; INOCA, ischemia in assenza di malattia coronarica ostruttiva.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

Ad oggi, i principali limiti delle esperienze riportate con le nuove opzioni terapeutiche riguardano l'esiguo numero di pazienti trattati e la durata del follow-up. Sono necessari più ampi RCT controllati vs "sham" per stabilire il ruolo di ciascuna modalità di trattamento in specifiche categorie di pazienti e, in ultimo, per definire il miglior algoritmo di trattamento personalizzato, basato sulla stratificazione dell'eziologia e sull'"escalation" delle modalità terapeutiche disponibili.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

6.6. Trattamento delle complicanze della malattia

I pazienti con SCC che sviluppano disfunzione VS possono manifestare SC avanzato, aritmie maligne e valvulopatia secondaria (es. insufficienza mitralica e tricuspidale).

Nei pazienti con SC avanzato[1205], così come in quelli con insufficienza mitralica funzionale[1206], un pregresso IM e l'eziologia ischemica costituiscono marker di prognosi sfavorevole. In questi pazienti devono essere presi in considerazione trattamenti specifici indipendentemente dall'eziologia dello SC (ischemica)[526]. Le opzioni di trattamento per lo SC avanzato comprendono la terapia diuretica ad alte dosi, la combinazione di diuretici con terapia renale sostitutiva per il trattamento della congestione, agenti inotropi e vasopressori per ridurre l'ipoperfusione e, in pazienti selezionati con sintomi severi o intolleranza all'esercizio nonostante terapia medica ottimale e senza disfunzione ventricolare destra, l'impianto di dispositivi di supporto meccanico al circolo. Il trapianto cardiaco è raccomandato nei pazienti con SC avanzato refrattari alla terapia medica o alla terapia con dispositivi, in assenza di controindicazioni assolute. Anche nei pazienti con sintomi lievi (es. classe New York Heart Association II) ma con un profilo di alto rischio (es. FEVS <20%, eventi ricorrenti di SC, ipotensione, intolleranza alla terapia medica, aggravamento dell'insufficienza d'organo, aritmie ventricolari/ripetuti shock dell'ICD) è attualmente indicato di valutare tempestivamente l'opportunità dell'impianto di dispositivo di supporto meccanico al circolo o del trapianto cardiaco[526].

L'impianto di ICD è raccomandato nei pazienti con cardiomiopatia ischemica che presentano FEVS <35% o con storia di pregressa aritmia ventricolare[526]. Nei portatori di ICD che vanno incontro ad aritmie ventricolari frequenti e sintomatiche deve essere instaurato il trattamento con beta-bloccanti o amiodarone. Nei pazienti con SCC che sviluppano fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare polimorfa deve essere eseguita immediatamente una valutazione per la ricerca di ischemia miocardica. Nei pazienti con CAD che manifestano tachicardia ventricolare monomorfa sostenuta in corso di trattamento con amiodarone è da preferire l'ablazione transcatetere piuttosto che l'"escalation" dei farmaci antiaritmici[1207]. Nei pazienti con SC avanzato può essere preso in considerazione il trattamento percutaneo dell'insufficienza mitralica funzionale allo scopo di migliorare i sintomi[526]. Fino a poco tempo fa il trattamento dell'insufficienza tricuspidale funzionale negli stadi avanzati della malattia era supportato da evidenze limitate[1208], ma oggi la riparazione transcatetere "edge-to edge" della valvola tricuspide si è dimostrata efficace nel ridurre significativamente l'insufficienza tricuspidale severa ed è risultata associata ad un miglioramento della QoL a 1 anno[1209].

7. MESSAGGI CHIAVE

- I sintomi dell'ischemia miocardica dovuta a CAD aterosclerotica ostruttiva si sovrappongono a quelli della CMD o del vasospasmo.
- Nonostante le differenze di sesso nella presentazione clinica, nelle donne e negli uomini è raccomandata un'analoga terapia preventiva cardiovascolare.
- L'inclusione dei fattori di rischio nei classici modelli di probabilità pre-test di CAD aterosclerotica ostruttiva migliora l'identificazione dei pazienti con probabilità pre-test di CAD ostruttiva molto bassa (≤5%) nei quali dovrebbe essere preso in considerazione di differire l'esecuzione dei test diagnostici.
- Il calcolo del CACS rappresenta un test "semplice" e affidabile per modificare la probabilità pre-test di CAD aterosclerotica ostruttiva.
- In caso di sospetta SCC, i test diagnostici di prima scelta devono essere eseguiti mediante imaging anatomico o funzionale non invasivo.
- La selezione del test diagnostico iniziale non invasivo deve basarsi sulla probabilità pre-test di CAD ostruttiva, su altre caratteristiche del paziente che possono influire sull'esecuzione dei test non invasivi e sull'esperienza e la disponibilità locali.
- La CCTA è da preferire per escludere la presenza di CAD ostruttiva e per identificare la presenza di CAD non ostruttiva.
- L'imaging funzionale è da preferire per correlare i sintomi all'ischemia miocardica, stimare la vitalità miocardica e guidare le decisioni sulla rivascolarizzazione coronarica.
- La PET è da preferire per le misurazioni assolute dell'MBF, ma in alternativa può essere eseguita la RMC di perfusione.
- L'imaging cardiaco selettivo di seconda linea mediante test funzionali nei pazienti con CCTA anormale e l'esecuzione della CCTA dopo test funzionali anormali può migliorare la selezione dei pazienti da avviare ad ICA.
- L'ICA è raccomandata per la diagnosi di CAD ostruttiva nei soggetti con un'altissima probabilità pre- o post-test di malattia, sintomi severi refrattari alla GDMT, angina a bassi livelli di esercizio e/o ad alto rischio di eventi.
- In caso di indicazione ad ICA, si raccomanda di valutare la severità funzionale delle stenosi di grado "intermedio" mediante test funzionali invasivi (FFR, iFR) prima della rivascolarizzazione.
- La FFR computerizzata basata sulla ricostruzione 3D in corso di ICA sta emergendo come una valida alternativa alla determinazione della pressione intracoronarica mediante filo-guida per valutare la severità funzionale delle stenosi di grado "intermedio".
- Quando si esegue una PCI complessa è ora raccomandato l'uso della guida con imaging.
- Nei pazienti con SCC e CAD aterosclerotica ostruttiva è generalmente raccomandata la SAPT a lungo termine, con aspirina o clopidogrel.
- Nei pazienti con SCC ad alto rischio trombotico è ragionevole la terapia a lungo termine con due agenti antitrombotici, a condizione che non sussista un elevato rischio emorragico.
- Nei pazienti con SCC in ritmo sinusale, la DAPT è raccomandata al momento della PCI e per 1 mese o 6 mesi successivamente in base al rischio di sanguinamento, rispettivamente, alto o basso.
- Nei pazienti con SCC che necessitano di TAO e devono essere sottoposti a PCI dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento con TAO e DAPT (aspirina e clopidogrel) per 1-4 settimane, seguito da TAO e clopidogrel per un massimo di 6 mesi nei pazienti non ad alto rischio ischemico e per un massimo di 12 mesi nei pazienti ad alto rischio ischemico, seguito da TAO da sola.
- Nei pazienti con SCC con CAD multivasale funzionalmente significativa, le attuali evidenze indicano che la rivasco-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

larizzazione miocardica sia superiore alla GDMT da sola in termini di miglioramento dei sintomi, prevenzione dell'IM spontaneo e riduzione della mortalità cardiovascolare al follow-up a lungo termine.
- Nei pazienti con SCC e normale funzione VS che non presentano lesioni significativi a carico del tronco comune o della LAD prossimale, le attuali evidenze indicano che la rivascolarizzazione miocardica rispetto alla GDMT da sola non si associa ad un miglioramento della sopravvivenza globale.
- Nei pazienti con SCC e disfunzione VS che presentano cardiomiopatia ischemica, le attuali evidenze indicano che la rivascolarizzazione chirurgica rispetto alla GDMT da sola si associa ad un miglioramento della sopravvivenza globale ad un follow-up molto lungo.
- Nei pazienti con CAD multivasale complessa senza LMCAD, soprattutto se diabetici, con caratteristiche cliniche e anatomiche idonee ad entrambe le modalità di rivascolarizzazione, le attuali evidenze indicano che l'intervento di BPAC si associa ad un maggiore miglioramento della sopravvivenza globale rispetto alla PCI.
- Nei pazienti con caratteristiche cliniche e anatomiche idonee ad entrambe le modalità di rivascolarizzazione, con le attuali tecnologie chirurgiche e di impianto di stent è stata costantemente riportata una maggiore necessità di reintervento dopo PCI che dopo BPAC, indipendentemente dalla severità anatomica della CAD multivasale.
- Le modifiche dello stile di vita e dei fattori di rischio congiuntamente alla terapia "disease-modifying" e antianginosa rappresentano le fondamenta della gestione delle SCC.
- Il processo decisionale condiviso tra paziente ed operatore sanitario, basato su un'assistenza incentrata sul paziente, è fondamentale nella definizione del percorso terapeutico appropriato nei pazienti con SCC. L'educazione del paziente è fondamentale per migliorare il controllo dei fattori di rischio a lungo termine.
- La prevalenza relativamente alta di ANOCA/INOCA e l'incidenza conseguente di MACE necessita di un miglioramento nella diagnosi e nel trattamento dei pazienti che ne sono affetti.
- I pazienti con sintomi persistenti e sospetta ANOCA/INOCA che non sono responsivi alla GDMT devono essere sottoposti a test funzionali invasivi per determinare gli endotipi sottostanti.
- La caratterizzazione degli endotipi è importante per orientare la terapia medica più appropriata nei pazienti con ANOCA/INOCA.

8. LE LACUNE NELLE EVIDENZE

- Resta da chiarire se sia utile lo screening per CAD ostruttiva subclinica nella popolazione generale[1106,1210]. Sono necessari ulteriori studi su larga scala che valutino il beneficio prognostico dello screening e del trattamento della SCC asintomatica nella popolazione generale, preferibilmente coinvolgendo diverse regioni geografiche. Restano da definire le opzioni di screening ottimali in specifiche categorie ad alto rischio (es. soggetti asintomatici con diagnosi di diabete da oltre 10 anni).
- La maggior parte degli studi che hanno valutato le strategie diagnostiche nei soggetti con sintomi suggestivi di sospetta SCC sono stati condotti in popolazioni con una probabilità clinica pre-test di CAD ostruttiva moderata (>15-50%). Sono necessari ulteriori studi per determinare la strategia diagnostica ottimale e costo-efficace nei soggetti con una probabilità clinica pre-test di CAD ostruttiva bassa (>5-15%).
- La diagnosi di ANOCA/INOCA e dei diversi endotipi si basa attualmente quasi esclusivamente sui test coronarici funzionali invasivi[36]. Sono necessari ulteriori studi per perfezionare e valutare le modalità diagnostiche di imaging non invasivo per CMD. Le modalità di imaging non invasivo attualmente disponibili, comprese quelle più recenti, dovrebbero essere calibrate rispetto ai test invasivi, consentendo l'uso delle loro misurazioni in modo intercambiabile.
- Resta da definire il ruolo della terapia antitrombotica nei pazienti con SCC e ANOCA/INOCA.
- Per il modo in cui le evidenze che si sono accumulate nel tempo, non esistono evidenze chiare sull'esistenza di una terapia antianginosa di prima e seconda scelta. Resta da chiarire se i nitrati a lunga durata d'azione, la ranolazina, il nicorandil, l'ivabradina, la trimetazidina o una qualsiasi delle loro combinazioni migliorino i sintomi anginosi più dei beta-bloccanti o dei CCB.
- È ancora incerto quali siano il tipo e la durata ottimali della DAPT in alcune categorie di pazienti (es. pazienti con pregressa rivascolarizzazione che potrebbero trarre beneficio da strategie con DAPT più breve o più lunga).
- Restano da chiarire i benefici a lungo termine della terapia beta-bloccante nei pazienti post-IM senza FE ridotta.
- Alla luce dell'impatto positivo della colchicina a basse dosi nei pazienti con SCC in termini di riduzione del rischio di IM, ictus e della necessità di rivascolarizzazione, sono necessari studi volti ad identificare se alcuni sottogruppi di pazienti (es. quelli con elevati livelli dei biomarcatori) potrebbero trarre un beneficio clinico ancora maggiore da questo trattamento.
- In un'analisi post-hoc dello studio ISCHEMIA è stata evidenziata un'associazione incrementale della severità della CAD ostruttiva valutata alla CCTA con la mortalità per tutte le cause e il rischio di IM acuto al follow-up[317]. Sono necessari studi randomizzati di confronto tra terapia medica contemporanea e la rivascolarizzazione precoce combinata con la terapia medica in sottogruppi di pazienti ad aumentato rischio di morte o IM, come riportato nell'analisi post hoc. Inoltre, in considerazione del fatto che il beneficio di una strategia invasiva in termini di mortalità cardiaca è stato dimostrato in una metanalisi di studi cronologicamente eterogenei, di cui alcuni condotti oltre 20 anni fa, l'impatto della rivascolarizzazione precoce combinata con la GDMT rispetto alla sola GDMT contemporanea sulla mortalità per tutte le cause e cardiaca nei pazienti con SCC dovrebbe essere possibilmente valutato in uno studio randomizzato ben disegnato e dotato di adeguata potenza statistica.
- Alcune metanalisi hanno riportato una riduzione della mortalità cardiaca senza una riduzione della mortalità per tutte le cause. È necessario chiarire l'impatto della rivascolarizzazione sulla mortalità cardiovascolare e non cardiovascolare nei pazienti con SCC.
- La rivascolarizzazione della CAD multivasale mediante PCI può essere completata in una singola procedura (PCI indice) o con procedura stadiata. Nel contesto delle SCC deve

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

essere indagato il valore della PCI stadiata e l'intervallo ottimale tra gli interventi.
- È necessario valutare se l'intervento di BPAC e la PCI siano comparabili nei pazienti con cardiomiopatia ischemica e HFrEF nell'era moderna del trattamento dello SC.
- Varie tecniche di imaging, come l'eco-stress con dobutamina a basse dosi, la RMC e la PET/CT, consentono di identificare la presenza di miocardio ibernato passibile di recupero funzionale dopo rivascolarizzazione[1211]. Sono necessari ulteriori studi randomizzati condotti secondo modalità contemporanee e ben definite con una stretta aderenza al protocollo per chiarire i benefici clinici (se presenti) dei test di vitalità.
- L'ischemia residua post-PCI, determinata sulla base della misurazione dell'FFR/iFR, è indicativa di lesioni aterosclerotiche residue e/o di risultato della PCI non ottimale, ma anche di disfunzione microvascolare persistente o in aggrvamento. Resta da dimostrare se l'FFR/iFR post-PCI rappresenti un fattore di rischio "modificabile".
- Nei pazienti idonei all'intervento di BPAC "off-pump" con CAD multivasale complessa ma senza LMCAD deve essere approfondito l'impatto della rivascolarizzazione ibrida sull'outcome, comprese le complicanze perioperatorie diverse dai MACE. Mancano dati sull'intervallo di tempo ottimale tra MIDCAB-LIMA e PCI.
- Resta da definire se il processo decisionale in Heart Team multidisciplinare si associ ad un miglioramento dell'outcome rispetto alle pratiche istituzionali standard.
- La terapia medica per ANOCA/INOCA è in gran parte empirica. Pertanto, sono necessari studi clinici prospettici randomizzati per determinare l'efficacia delle terapie antianginose nel migliorare i sintomi e l'outcome nei diversi endotipi.
- Sono necessari studi volti a identificare metodi efficaci per supportare i pazienti nell'adottare specifici comportamenti salutari e per supportare l'aderenza alla terapia e ad uno stile di vita sano nel tempo. Inoltre, sono necessari ulteriori studi per migliorare l'implementazione delle politiche e delle pratiche di promozione della salute nei luoghi di lavoro.
- Sono necessarie ulteriori evidenze sull'efficacia della neuromodulazione, della stimolazione del midollo spinale, dell'angiogenesi terapeutica e dell'occlusione del seno coronarico nei pazienti con angina refrattaria nonostante assumano GDMT e siano stati sottoposti a rivascolarizzazione.

9. "COSA FARE" E "COSA NON FARE": I MESSAGGI DELLE LINEE GUIDA

Nella Tabella 10 sono elencate le raccomandazioni di Classe I e III con il relativo livello di evidenza tratte da queste linee guida.

Tabella 10. "Cosa fare" e "cosa non fare".

Raccomandazioni per la raccolta dell'anamnesi, la valutazione dei fattori di rischio e l'esecuzione dell'elettrocardiogramma a riposo nei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica		
Nei soggetti che riferiscono sintomi di sospetta ischemia miocardica si raccomanda una valutazione accurata dei fattori di rischio cardiovascolare, dell'anamnesi e delle caratteristiche dei sintomi (come l'insorgenza, la durata, il tipo, la sede, i fattori predisponenti e allevianti, l'ora del giorno).	I	C
Quando la valutazione clinica o ECG è indicativa di SCA anziché di SCC si raccomanda l'invio immediato al Pronto Soccorso e/o misurazioni ripetute dei livelli plasmatici di troponina, preferibilmente utilizzando i test ad alta sensibilità o ultrasensibili, per escludere la presenza di danno miocardico acuto.	I	B
In tutti i soggetti che riferiscono dolore toracico si raccomanda di eseguire un ECG a 12 derivazioni a riposo (a meno che non sia stata identificata una chiara causa extracardiaca), in particolare durante o immediatamente dopo un episodio suggestivo di ischemia miocardica.	I	C
Le alterazioni del tratto ST registrate durante tachiaritmia sopraventricolare, in particolare in corso di tachicardia da rientro atrioventricolare, non devono essere ritenute di per sé evidenza affidabile di CAD ostruttiva.	III	B
Raccomandazioni per i test biochimici di base nella valutazione diagnostica iniziale dei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica		
In tutti i soggetti si raccomanda di eseguire i seguenti test ematici per perfezionare la stratificazione del rischio, identificare la presenza di comorbilità ed orientare il trattamento:		
• profilo lipidico comprensivo dei valori di C-LDL;	I	A
• emocromo completo (comprensivo dei valori di emoglobina);	I	B
• misurazione della creatininemia e valutazione della funzione renale;	I	B
• stato glicemico con determinazione dei livelli di HbA1c e/o di glicemia a digiuno.	I	B
Nei pazienti con sospetta SCC si raccomanda di valutare almeno una volta la funzione tiroidea.	I	B
Raccomandazioni per stimare, aggiustare e riclassificare la probabilità di malattia coronarica ostruttiva durante la valutazione diagnostica iniziale dei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica		
Si raccomanda di stimare la probabilità pre-test di CAD ostruttiva dei vasi epicardici utilizzando il modello di probabilità clinica aggiustata per i fattori di rischio.	I	B
Per perfezionare la stima ottenuta con il modello di probabilità clinica aggiustata per i fattori di rischio si raccomanda di utilizzare dati clinici aggiuntivi (es. esame delle arterie periferiche, ECG a riposo, ecocardiografia a riposo, presenza di calcificazioni vascolari ai precedenti test di imaging).	I	C

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Raccomandazioni per l'ecocardiografia transtoracica a riposo e la risonanza magnetica cardiaca nella valutazione diagnostica iniziale dei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica		
Nell'ottica di perfezionare la stratificazione del rischio e orientare il trattamento, l'ecocardiografia transtoracica a riposo è raccomandata per: Valutare FEVS, volumi e funzione diastolica: • indentificare anomalie della cinetica parietale regionale; • identificare la presenza di patologie cardiache non coronariche (es. ipertrofia, cardiomiopatie, valvulopatie, versamento pericardico); • valutare la funzione ventricolare destra e stimare la pressione arteriosa sistolica polmonare.	I	B
Raccomandazioni per l'ECG da sforzo nella valutazione diagnostica iniziale dei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica		
L'ECG da sforzo è raccomandato in pazienti selezionati per valutare la tolleranza all'esercizio, i sintomi, le aritmie, la risposta pressoria e il rischio di eventi.	I	C
L'ECG da sforzo a scopo diagnostico non è raccomandato nei pazienti con sottoslivellamento del tratto ST ≥0.1 mV all'ECG a riposo, blocco di branca sinistra o in trattamento con digitale.	III	C
L'ECG da sforzo non è raccomandato per escludere la presenza di CAD nei soggetti con una probabilità pre-test di CAD ostruttiva bassa o moderata (>5-50%) quando siano disponibili la CCTA o test di imaging funzionale.	III	C
Raccomandazioni per il monitoraggio ECG ambulatoriale nella valutazione diagnostica iniziale dei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica		
Il monitoraggio ECG ambulatoriale è raccomandato nei soggetti con dolore toracico e sospetta aritmia.	I	C
Raccomandazioni per i test di imaging anatomico non invasivi nella valutazione diagnostica iniziale dei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica – angio-tomografia computerizzata coronarica se disponibile ed eseguibile da operatori esperti		
La CCTA è raccomandata nei soggetti con sospetta SCC e una probabilità pre-test di CAD ostruttiva bassa o moderata (>5-50%) per confermare la diagnosi di CAD ostruttiva e stimare il rischio di MACE.	I	A
La CCTA è raccomandata nei soggetti con una probabilità pre-test di CAD ostruttiva bassa o moderata (>5-50%) per perfezionare la diagnosi qualora un altro test non invasivo sia risultato non dirimente.	I	B
La CCTA non è raccomandata nei pazienti con insufficienza renale severa (eGFR <30 ml/min/1.73 m^2), scompenso cardiaco riacutizzato, estese calcificazioni coronariche, frequenza cardiaca accelerata e irregolare, obesità severa, incapacità a trattenere il respiro quando richiesto, o affetti da qualsiasi altra condizione che possa verosimilmente impedire l'acquisizione di immagini di buona qualità.	III	C
Raccomandazioni per i test non invasivi nella valutazione diagnostica iniziale dei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica – ecocardiografia da stress, se disponibile ed eseguibile da operatori esperti		
L'ecocardiografia da stress è raccomandata nei soggetti con sospetta SCC e una probabilità pre-test di CAD ostruttiva moderata o alta (>15-85%) per confermare la diagnosi di ischemia miocardica e stimare il rischio di MACE.	I	B
Quando all'ecocardiografia da stress non sia possibile visualizzare due o più segmenti miocardici contigui, si raccomanda la somministrazione endovenosa di mezzi di contrasto ecografici (microbolle) disponibili in commercio per migliorare l'accuratezza diagnostica.	I	B
All'ecocardiografia da stress si raccomanda di valutare la perfusione miocardica mediante somministrazione endovenosa di mezzi di contrasto ecografici (microbolle) disponibili in commercio per migliorare l'accuratezza diagnostica e perfezionare la stratificazione del rischio basata sull'analisi della cinetica parietale.	I	B
Raccomandazioni per i test di imaging funzionale non invasivi nella valutazione diagnostica iniziale dei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica – tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo/tomografia ad emissione di positroni-risonanza magnetica cardiaca – da stress e a riposo – se disponibili ed eseguibili da operatori esperti		
Nei soggetti con sospetta SCC e una probabilità pre-test di CAD ostruttiva moderata o alta (>15-85%) si raccomanda di eseguire l'imaging di perfusione con SPECT o, preferibilmente, con PET per: • diagnosticare e quantificare l'ischemia miocardica e/o il tessuto miocardico cicatriziale; • stimare il rischio di MACE; • quantificare il flusso ematico miocardico (PET).	I	B
In pazienti selezionati candidati ad imaging di perfusione con PET o SPECT si raccomanda la determinazione del CACS alla TC del torace senza mezzo di contrasto (utilizzata per la correzione dell'attenuazione) al fine di migliorare l'identificazione della CAD sia ostruttiva che non ostruttiva.	I	B
Nei soggetti con sospetta SCC con una probabilità pre-test di CAD ostruttiva moderata o alta (>15-85%) si raccomanda l'imaging di perfusione con RMC per diagnosticare e quantificare l'ischemia miocardica e/o il tessuto miocardico cicatriziale e stimare il rischio di MACE.	I	B

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Raccomandazioni per l'angiografia coronarica invasiva nella valutazione diagnostica dei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica		
In caso di indicazione ad ICA si raccomanda di utilizzare l'arteria radiale come sito di accesso preferenziale.	I	A
In caso di indicazione ad ICA si raccomanda che sia disponibile la valutazione della pressione coronarica da utilizzare per determinare la severità funzionale delle stenosi intermedie non a carico del tronco comune prima della rivascolarizzazione.	I	A
L'ICA è raccomandata per la diagnosi di CAD ostruttiva nei soggetti con una probabilità clinica di malattia molto alta (>85%), sintomatologia severa refrattaria alla terapia medica indicata dalle linee guida, angina a bassi livelli di esercizio fisico e/o ad elevato rischio di eventi.	I	C
Nei soggetti con sintomi de novo altamente suggestivi di CAD ostruttiva che si manifestano a bassi livelli di esercizio fisico, nell'ottica dell'intervento di rivascolarizzazione è raccomandata l'esecuzione dell'ICA come primo test diagnostico dopo valutazione clinica da parte di un cardiologo.	I	C
Raccomandazioni per la valutazione funzionale della severità delle stenosi coronariche epicardiche all'angiografia coronarica invasiva per guidare l'intervento di rivascolarizzazione		
Durante l'esecuzione dell'ICA si raccomanda di valutare selettivamente la severità funzionale delle stenosi di diametro intermedio per orientare la decisione circa l'opportunità dell'intervento di rivascolarizzazione, utilizzando le seguenti tecniche:		
• FFR/iFR (valori significativi rispettivamente ≤0.8 o ≤0.89);	I	A
• QFR (valore significativo ≤0.8).	I	B
La valutazione sistematica e routinaria della pressione coronarica di tutti i vasi coronarici mediante guida intracoronarica non è raccomandata.	III	A
Raccomandazioni per la scelta del test diagnostico iniziale nei soggetti con sospetta sindrome coronarica cronica		
Si raccomanda di basare la scelta del test diagnostico non invasivo iniziale sulla probabilità pre-test di CAD ostruttiva e su altre caratteristiche del paziente che possono influire sulla performance dei test non invasivi, nonché sulla disponibilità del test e dell'expertise locale.	I	C
Nei pazienti sintomatici con una probabilità pre-test di CAD ostruttiva >5% alla valutazione clinica, come test diagnostico iniziale si raccomanda la CCTA o l'imaging funzionale non invasivo per la ricerca di ischemia miocardica.	I	B
Per escludere la presenza di CAD ostruttiva nei soggetti con una probabilità pre-test bassa o moderata (>5-50%) si raccomanda la CCTA quale modalità diagnostica preferenziale.	I	B
La CCTA è raccomandata nei soggetti con una probabilità pre-test bassa o moderata (>5-50%) quando l'imaging funzionale per la ricerca di ischemia miocardica sia risultato non diagnostico.	I	B
L'imaging funzionale per la ricerca di ischemia miocardica è raccomandato in caso di evidenza alla CCTA di CAD di incerto significato funzionale o quando la CCTA non sia dirimente.	I	B
L'angiografia coronarica invasiva unitamente alla valutazione funzionale invasiva è raccomandata per confermare o escludere la diagnosi di CAD ostruttiva o di ANOCA/INOCA nei soggetti con diagnosi incerta ai test non invasivi.	I	B
Raccomandazioni per la definizione di elevato rischio di eventi avversi		
Si raccomanda di eseguire inizialmente una stratificazione del rischio di eventi avversi basandosi sulla valutazione clinica standard (es. età, ECG, soglia anginosa, diabete, CKD, FEVS).	I	B
Per identificare i soggetti ad alto rischio di eventi avversi si raccomanda di avvalersi dei risultati di uno o più dei seguenti test: • ECG da sforzo: Duke Treadmill score ≤-10; • imaging di perfusione con SPECT o PET da stress: area ischemica ≥10% del ventricolo sinistro; • ecocardiografia da stress: ≥3 di 16 segmenti con ipocinesia o acinesia indotta dallo stress; • RMC da stress: ≥2 di 16 segmenti con difetti di perfusione indotti dallo stress o ≥3 segmenti disfunzionali al test con dobutamina; • CCTA: malattia del tronco comune con stenosi ≥50%, malattia trivasale con stenosi ≥70%, o malattia bivasale con stenosi ≥70% con coinvolgimento della LAD prossimale, o malattia monovasale della LAD prossimale con stenosi ≥70% e FFR-CT ≤0.8.	I	B
Nei soggetti ad alto rischio di eventi avversi (indipendentemente dai sintomi) si raccomanda di eseguire l'ICA – prevedendo se appropriata la misurazione invasiva della pressione coronarica (FFR/iFR) – nell'ottica di perfezionare la stratificazione del rischio e migliorare i sintomi e l'outcome cardiovascolare mediante l'intervento di rivascolarizzazione.	I	A

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Raccomandazioni per la riduzione del rischio cardiovascolare, le modifiche dello stile di vita e gli interventi di esercizio fisico nei pazienti con sindrome coronarica cronica		
Si raccomanda di discutere con il paziente del rischio di MCV e dei benefici del trattamento tenendo conto delle sue esigenze personali.	I	C
Si raccomanda di adottare un approccio comportamentale multidisciplinare per aiutare i pazienti a conseguire uno stile di vita salutare, oltre ad una terapia farmacologica appropriata.	I	A
Si raccomanda di implementare programmi multidisciplinari di esercizio fisico per migliorare il profilo di rischio cardiovascolare e ridurre la mortalità cardiovascolare.	I	A
Si raccomanda di praticare attività fisica aerobica di moderata intensità per almeno 150-300 min a settimana o di intensità vigorosa per 75-150 min alla settimana e di ridurre la sedentarietà.	I	B
Raccomandazioni per la terapia antianginosa nei pazienti con sindrome coronarica cronica		
Si raccomanda di scegliere il farmaco antianginoso in base alle caratteristiche del paziente, alle comorbilità, ad eventuali terapie concomitanti, alla tollerabilità al trattamento e alla fisiopatologia sottostante dell'angina, tenendo conto anche della disponibilità locale e dei costi di ciascun farmaco.	I	C
I nitrati a breve durata d'azione sono raccomandati per il sollievo immediato dell'angina.	I	B
Nella maggior parte dei pazienti con SCC è raccomandato il trattamento iniziale con beta-bloccanti e/o CCB per il controllo della frequenza cardiaca e dei sintomi.	I	B
L'ivabradina non è raccomandata come terapia aggiuntiva in pazienti con SCC, FEVS >40% e senza evidenza clinica di insufficienza cardiaca.	III	B
La combinazione di ivabradina con CCB non DHP o con altri forti inibitori del CYP3A4 non è raccomandata.	III	B
I nitrati non sono raccomandati nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica o in co-somministrazione con inibitori della fosfodiesterasi.	III	B
Raccomandazioni per la terapia antitrombotica nei pazienti con sindrome coronarica cronica		
Nei pazienti con SCC e pregresso IM o precedentemente sottoposti a PCI è raccomandato il trattamento con aspirina 75-100 mg/die a tempo indefinito dopo un periodo iniziale di DAPT.	I	A
Nei pazienti con SCC e pregresso IM o precedentemente sottoposti a PCI è raccomandato il trattamento con clopidogrel 75 mg/die quale alternativa sicura ed efficace all'aspirina in monoterapia.	I	A
Dopo l'intervento di BPAC è raccomandato il trattamento con aspirina 75-100 mg/die a tempo indefinito.	I	A
Nei pazienti senza pregresso IM o intervento di rivascolarizzazione ma che presentano CAD ostruttiva significativa è raccomandato il trattamento con aspirina 75-100 mg/die a tempo indefinito.	I	B
Nei pazienti con SCC che non hanno un'indicazione alla TAO, come strategia antitrombotica di default dopo PCI con impianto di stent è raccomandata la DAPT con aspirina 75-100 mg e clopidogrel 75 mg/die per 6 mesi.	I	A
Nei pazienti ad alto rischio emorragico ma che non presentano un elevato rischio ischemico si raccomanda di interrompere la DAPT 1-3 mesi post-PCI e di proseguire con la singola terapia antiaggregante.	I	A
Nei pazienti con SCC e FA che hanno un'indicazione alla TAO a lungo termine è raccomandato il trattamento a tempo indefinito con AVK da soli o, preferibilmente, con DOAC da soli (se non controindicati) a dosaggio terapeutico.	I	B
Nei pazienti sottoposti a PCI con un'indicazione alla TAO è raccomandata inizialmente la somministrazione giornaliera di aspirina a basse dosi (dose di carico se non in terapia di mantenimento) in aggiunta alla TAO e al clopidogrel.	I	C
Nei pazienti eleggibili alla TAO si raccomanda di preferire l'uso dei DOAC (se non controindicati) rispetto agli AVK.	I	A
In assenza di complicanze post-PCI, nei pazienti con SCC che hanno un'indicazione concomitante alla TAO si raccomanda: • l'interruzione precoce della terapia con aspirina (≤1 settimana); • seguita dalla prosecuzione della TAO e del clopidogrel: • per 6 mesi nei pazienti non ad alto rischio ischemico; o • per 12 mesi nei pazienti ad alto rischio ischemico; • seguita dalla TAO da sola.	I	A
In linea generale, la somministrazione di ticagrelor o prasugrel non è raccomandata come parte della triplice terapia antitrombotica con aspirina e un anticoagulante orale.	III	C
Si raccomanda di iniziare il trattamento con aspirina dopo l'intervento non appena non sussistano preoccupazioni per il rischio di sanguinamento.	I	B
Il trattamento con inibitori di pompa protonica è raccomandato nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento gastrointestinale per l'intera durata della concomitante terapia antitrombotica (terapia antiaggregante e/o TAO).	I	A

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Raccomandazioni per la terapia ipolipemizzante nei pazienti con sindrome coronarica cronica		
Si raccomanda un trattamento ipolipemizzante volto a conseguire valori target di C-LDL <1.4 mmol/l (55 mg/dl) e una riduzione di almeno il 50% rispetto a livelli basali.	I	A
In tutti i pazienti con SCC è raccomandato il trattamento con statine ad alta intensità alle dosi massime tollerate per conseguire i valori target di C-LDL.	I	A
In caso di mancato raggiungimento dell'obiettivo terapeutico con statine alle dosi massime tollerate si raccomanda la terapia combinata con ezetimibe.	I	B
In caso di intolleranza alle statine e di mancato raggiungimento dell'obiettivo terapeutico con ezetimibe si raccomanda l'associazione con acido bempedoico.	I	B
In caso di mancato raggiungimento dell'obiettivo terapeutico con statine alle dosi massimi tollerate in associazione ad ezetimibe si raccomanda la combinazione con un inibitore di PCSK9.	I	A
Raccomandazioni per la terapia con inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 e/o agonisti recettoriali del glucagon-like peptide-1 nei pazienti con sindrome coronarica cronica		
Pazienti con SCC e diabete di tipo 2		
Nei pazienti con DMT2 e SCC sono raccomandati gli inibitori di SGLT2 dal comprovato beneficio CV per ridurre il rischio di eventi CV, indipendentemente dal valore basale o target di HbA1c e dalla concomitante terapia ipoglicemizzante.	I	A
Nei pazienti con DMT2 e SCC sono raccomandati gli agonisti recettoriali del GLP-1 dal comprovato beneficio CV per ridurre il rischio di eventi CV, indipendentemente dai valori basali o target di HbA1c e dalla concomitante terapia ipoglicemizzante.	I	A
Raccomandazioni per la terapia con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina nei pazienti con sindrome coronarica cronica		
Nei pazienti con SCC è raccomandato il trattamento con ACE-I (o ARB) in presenza di specifiche comorbilità come ipertensione, diabete o scompenso cardiaco.	I	A
Raccomandazioni per l'intervento di rivascolarizzazione nei pazienti con sindrome coronarica cronica		
Si raccomanda che i pazienti candidati a rivascolarizzazione percutanea o chirurgica vengano adeguatamente informati circa i benefici, i rischi, le conseguenze terapeutiche e i trattamenti alternativi alla rivascolarizzazione, nell'ambito di un processo decisionale clinico condiviso.	I	C
Per i casi clinici complessi, nell'ottica di definire la strategia terapeutica ottimale, in particolar modo quando sia l'intervento di BPAC che la PCI siano parimenti indicati, si raccomanda una discussione in Heart Team, con il coinvolgimento di un cardiologo interventista, un cardiochirurgo, un cardiologo non interventista e altri specialisti se opportuno, allo scopo di stabilire il trattamento più appropriato per migliorare l'outcome e la qualità di vita del paziente.	I	C
Si raccomanda di comunicare la proposta dell'Heart Team in maniera estremamente equilibrata e adoperando un linguaggio comprensibile per il paziente.	I	C
Si raccomanda che la decisione in merito all'intervento rivascolarizzazione e alla relativa modalità sia incentrata sul paziente, tenendo conto delle sue preferenze, del livello di alfabetizzazione sanitaria, dei fattori culturali e del supporto sociale.	I	C
Si raccomanda che l'Heart Team (in sede o in collaborazione con un altro centro) predisponga dei protocolli istituzionali per l'implementazione della strategia di rivascolarizzazione più appropriata in conformità con le attuali linee guida.	I	C
Nei pazienti con SCC e FEVS >35%, la rivascolarizzazione miocardica, in aggiunta alla terapia medica diretta dalle linee guida, è raccomandata in presenza di stenosi del tronco comune funzionalmente significativa per migliorare la sopravvivenza.	I	A
Nei pazienti con SCC e FEVS >35%, la rivascolarizzazione miocardica, in aggiunta alla terapia medica diretta dalle linee guida, è raccomandata in presenza di malattia trivasale funzionalmente significativa per migliorare la sopravvivenza a lungo termine e ridurre la mortalità cardiovascolare a lungo termine e il rischio di infarto miocardico spontaneo.	I	A
Nei pazienti con SCC e FEVS >35%, la rivascolarizzazione miocardica, in aggiunta alla terapia medica diretta dalle linee guida, è raccomandata in presenza di malattia mono- o bivasale funzionalmente significativa con interessamento della LAD prossimale per ridurre la mortalità cardiovascolare a lungo termine e il rischio di infarto miocardico spontaneo.	I	B

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Nei pazienti con SCC e FEVS ≤35%, si raccomanda che la scelta tra l'intervento di rivascolarizzazione e la sola terapia medica avvenga dopo accurata valutazione, preferibilmente da parte dell'Heart Team, dell'anatomia coronarica, della correlazione tra coronaropatia e disfunzione VS, delle comorbilità, dell'aspettativa di vita, del rapporto rischio/beneficio individuale e delle prospettive del paziente.	I	C
Nei pazienti con SCC con CAD multivasale e FEVS ≤35% ritenuti idonei all'intervento chirurgico è raccomandata la rivascolarizzazione miocardica con BPAC piuttosto che la sola terapia medica allo scopo di migliorare la sopravvivenza a lungo termine.	I	B
Nei pazienti con SCC e angina persistente o equivalente anginoso, nonostante terapia medica diretta dalle linee guida, in caso di CAD ostruttiva funzionalmente significativa è raccomandata la rivascolarizzazione miocardica allo scopo di migliorare i sintomi.	I	A
Nei pazienti con CAD complessa nei quali viene presa in considerazione la rivascolarizzazione si raccomanda di valutare i rischi procedurali e l'outcome post-procedurale ai fini di un processo decisionale clinico condiviso.	I	C
Al fine di stimare la morbilità intraospedaliera e la mortalità a 30 giorni post-BPAC si raccomanda di calcolare l'STS score.	I	B
Nei pazienti con CAD ostruttiva multivasale si raccomanda di calcolare il SYNTAX score per valutare la complessità anatomica della malattia.	I	B
L'imaging intracoronarico mediante IVUS o OCT è raccomandato per guidare l'esecuzione della PCI in caso di lesioni anatomicamente complesse, in particolare lesioni a carico del tronco comune, vere lesioni della biforcazione e lesioni lunghe.	I	A
La misurazione della pressione intracoronarica (FFR o iFR) o la quantificazione del flusso (QFR) sono raccomandate per orientare la scelta della lesione da trattare nei pazienti con malattia multivasale.	I	A
Si raccomanda di selezionare la modalità di rivascolarizzazione più appropriata tenendo conto del profilo del paziente, dell'anatomia coronarica, dei fattori procedurali, della FEVS, delle preferenze del paziente e dell'outcome atteso.	I	C
Raccomandazioni per la modalità di rivascolarizzazione nei pazienti con sindrome coronarica cronica		
Tronco comune		
Nei pazienti con SCC a basso rischio chirurgico con stenosi significativa del tronco comune, l'intervento di BPAC: • è raccomandato rispetto alla sola terapia medica per migliorare la sopravvivenza;	I	A
• è raccomandato nel complesso quale modalità preferenziale di rivascolarizzazione rispetto alla PCI in considerazione del minor rischio di infarto miocardico spontaneo e di necessità di reintervento.	I	A
Nei pazienti con SCC e stenosi significativa del tronco comune con complessità anatomica bassa (SYNTAX score ≤22) nei quali la PCI consenta di ottenere una rivascolarizzazione completa al pari dell'intervento di BPAC, si raccomanda la PCI in alternativa al BPAC in ragione della minore invasività e dell'analoga sopravvivenza.	I	A
Malattia multivasale con interessamento del tronco comune		
Nei pazienti con SCC a basso rischio chirurgico con anatomia coronarica idonea è raccomandato l'intervento di BPAC rispetto alla sola terapia medica allo scopo di migliorare la sopravvivenza.	I	A
Malattia multivasale e diabete		
Nei pazienti diabetici con SCC e malattia multivasale significativa, scarsamente responsivi alla terapia medica diretta dalle linee guida, è raccomandato l'intervento di BPAC rispetto alla sola terapia medica e alla PCI allo scopo di migliorare i sintomi e l'outcome.	I	A
Malattia trivasale in assenza di diabete		
Nei pazienti non diabetici con SCC e malattia trivasale significativa con FEVS preservata, scarsamente responsivi alla terapia medica diretta dalle linee guida, è raccomandato l'intervento di BPAC rispetto alla sola terapia medica allo scopo di migliorare i sintomi, la sopravvivenza ed altri outcome.	I	A
Nei pazienti non diabetici con SCC e malattia trivasale significativa con complessità anatomica intermedia-bassa, con FEVS preservata e scarsamente responsivi alla terapia medica diretta dalle linee guida, nei quali la PCI consenta di ottenere una rivascolarizzazione completa al pari dell'intervento di BPAC, è raccomandata la PCI in ragione della minore invasività e dell'analoga sopravvivenza.	I	B
Malattia mono- o bivasale con interessamento della LAD prossimale		
Nei pazienti con SCC e malattia mono- o bivasale significativa con interessamento della LAD prossimale e scarsamente responsivi alla terapia medica diretta dalle linee guida, si raccomanda l'intervento di BPAC o la PCI rispetto alla sola terapia medica allo scopo di migliorare i sintomi e l'outcome.	I	A

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Nei pazienti con SCC e malattia mono- o bivasale significativa con interessamento della LAD prossimale, meno idonei alla PCI e scarsamente responsivi alla terapia medica diretta dalle linee guida è raccomandato l'intervento di BPAC allo scopo di migliorare i sintomi e ridurre il rischio di reintervento.	I	B
Malattia mono- o bivasale senza interessamento della LAD prossimale		
Nei pazienti sintomatici con SCC e malattia mono- o bivasale significativa senza interessamento della LAD prossimale e scarsamente responsivi alla terapia medica diretta dalle linee guida si raccomanda la PCI allo scopo di migliorare i sintomi.	I	B
Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con sindrome coronarica cronica e scompenso cardiaco cronico		
Gestione della SCC nei pazienti con scompenso cardiaco		
Nei pazienti con SC e FEVS ≤35% con sospetta CAD ostruttiva è raccomandata l'ICA nell'ottica di migliorare la prognosi mediante intervento di BPAC, tenendo conto del rapporto rischio/beneficio delle procedure.	I	B
Nei pazienti con SC e FEVS >35% con sospetta SCC ed una probabilità pre-test di CAD ostruttiva bassa o moderata (>5-50%) è raccomandata la CCTA o l'imaging funzionale.	I	C
Nei pazienti con SC e FEVS >35% con sospetta SCC ed una probabilità pre-test di CAD ostruttiva molto alta (>85%) è raccomandata l'ICA (con FFR, iFR, o QFR se indicato).	I	C
Gestione dello scompenso cardiaco nei pazienti con SCC		
Si raccomanda che i pazienti con SCC e SC siano arruolati in un programma di gestione multidisciplinare dello SC per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e migliorare la sopravvivenza.	I	A
Gli ACE-I, gli MRA e gli inibitori di SGLT2 (dapagliflozin o empagliflozin) e, in condizioni stabili, i beta-bloccanti sono raccomandati per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità nei pazienti con SCC e HFrEF.	I	A
Gli inibitori di SGLT2 (dapagliflozin o empagliflozin) sono raccomandati per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità cardiovascolare nei pazienti con HFmrEF o HFpEF.	I	A
Gli ARB sono raccomandati per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità cardiovascolare nei pazienti sintomatici con SCC e HFrEF che sono intolleranti agli ACE-I o ARNI.	I	B
Nei pazienti con SCC e HFrEF in sostituzione degli ACE-I o ARB è raccomandato il trattamento con sacubitril/valsartan per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità cardiovascolare e da ogni causa.	I	B
I diuretici sono raccomandati nei pazienti con SCC e SC che presentano segni e/o sintomi di congestione per alleviare la sintomatologia, migliorare la capacità di esercizio e ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC.	I	B
L'impianto di ICD è raccomandato per ridurre il rischio di morte improvvisa e la mortalità da ogni causa nei pazienti con SC sintomatico (classe NYHA II-III) ad eziologia ischemica (a meno che non siano andati incontro ad un IM negli ultimi 40 giorni) e con FEVS ≤35% nonostante terapia medica ottimale da oltre 3 mesi, a condizione che abbiano un'aspettativa di vita >1 anno in buono stato funzionale.	I	A
L'impianto di ICD è raccomandato per ridurre il rischio di morte improvvisa e la mortalità da ogni causa nei pazienti che hanno già manifestato aritmie ventricolari seguite da instabilità emodinamica e con un'aspettativa di vita >1 anno in buono stato funzionale, in assenza di cause reversibili, a meno che gli episodi di aritmia ventricolare non si siano verificati nelle prime 48 h da un IM.	I	A
La CRT è raccomandata per migliorare i sintomi e ridurre la morbilità e la mortalità nei pazienti con SCC e SC sintomatico, in ritmo sinusale, con FEVS ≤35% nonostante GDMT e una durata del QRS ≥150 ms a morfologia tipo BBS.	I	A
La CRT piuttosto che la stimolazione ventricolare destra è raccomandata per ridurre la morbilità nei pazienti con HFrEF, inclusi quelli con FA, che presentano un'indicazione alla stimolazione ventricolare per blocco AV di alto grado, indipendentemente dalla classe NYHA o dalla durata del QRS.	I	A
Raccomandazioni per la diagnosi e il trattamento dei pazienti con angina/ischemia in assenza di malattia coronarica ostruttiva		
Nei pazienti con sintomatologia persistente nonostante terapia medica nei quali si sospetti la presenza di ANOCA/INOCA (sintomi anginosi con arterie coronarie indenni o lesioni non ostruttive all'imaging non invasivo o stenosi di severità intermedia con FFR/iFR preservati alla coronarografia) e che presentano una scarsa qualità di vita, si raccomanda di eseguire un test funzionale invasivo per identificare gli endotipi potenzialmente trattabili e per migliorare i sintomi e la qualità di vita, tenendo conto delle scelte e delle preferenze del paziente.	I	B
Nei soggetti con sospetta angina vasospastica si raccomanda la registrazione di un ECG a 12 derivazioni a riposo in corso di attacco anginoso.	I	C
Nei pazienti con sospetta angina vasospastica e ripetuti episodi anginosi a riposo associati ad alterazioni del tratto ST che regrediscono dopo assunzione di nitrati e/o calcio-antagonisti si raccomanda di eseguire un test funzionale invasivo per confermare la diagnosi e per determinare la severità della malattia aterosclerotica sottostante.	I	C

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Per il trattamento dell'angina vasospastica isolata: • i calcio-antagonisti sono raccomandati per il controllo dei sintomi e per prevenire l'insorgenza di ischemia e di complicanze potenzialmente fatali.	I	A
Raccomandazioni per i pazienti di età avanzata, di sesso femminile, ad alto rischio emorragico, con comorbilità e di diversa etnia e condizione sociale		
Negli adulti di età avanzata (≥75 anni) si raccomanda di prestare particolare attenzione agli effetti collaterali dei farmaci, alle intolleranze, alle interazioni farmacologiche, al sovradosaggio e alle complicanze procedurali.	I	C
Nei soggetti di età avanzata, alla stregua di quelli più giovani, si raccomanda di basare le decisioni diagnostiche e la scelta dell'intervento di rivascolarizzazione sui sintomi, sull'estensione dell'ischemia, sulla fragilità, sull'aspettativa di vita, sulle comorbilità e sulle preferenze del paziente.	I	C
Per gli uomini e le donne si raccomanda di adottare la stessa terapia per la prevenzione cardiovascolare indicata dalla linee guida.	I	C
La terapia ormonale sistemica post-menopausale non è raccomandata nelle donne con SCC, in ragione della mancanza di beneficio cardiovascolare e dell'aumentato rischio di complicanze tromboemboliche.	III	A
Si raccomanda di valutare il rischio emorragico utilizzando il PRECISE-DAPT score, lo strumento qualitativo ARC-HBR o altri metodi validati.	I	B
Nei pazienti con HIV si raccomanda di prestare attenzione alle possibili interazioni dei farmaci antiretrovirali con le statine.	I	B
Si raccomanda un impegno costante e mirato: • per aumentare le prestazioni di cure cardiache sicure ed efficaci a tutti i pazienti affetti da SCC, in particolare a quelli con un livello socioeconomico più disagiato; e • per incrementare l'arruolamento nei futuri studi clinici di pazienti di gruppi geografici, sociali o di altro tipo che sono attualmente sottorappresentati.	I	C
Raccomandazioni per lo screening della malattia coronarica nei soggetti asintomatici		
Nei soggetti sani si raccomanda lo screening opportunistico dei fattori di rischio cardiovascolare, nonché per stimare il rischio di eventi cardiovascolari mediante specifici score, come il sistema SCORE2 e SCORE2-OP, allo scopo di individuare i soggetti ad alto rischio e orientare le decisioni terapeutiche.	I	C
Raccomandazioni per l'aderenza alla terapia farmacologica e alle modifiche dello stile di vita		
Per migliorare l'aderenza del paziente ad uno stile di vita sano e alla terapia farmacologica si raccomandano interventi di mHealth (es. utilizzando messaggi di testo, applicazioni, dispositivi indossabili).	I	A
Per migliorare l'aderenza si raccomandano interventi comportamentali.	I	B
Per aumentare l'aderenza del paziente alla terapia medica si raccomanda di semplificare i regimi farmacologici (es. utilizzando combinazioni di farmaci a dose fissa).	I	B
Per promuovere l'aderenza si raccomanda il coinvolgimento multiprofessionale e dei familiari, oltre all'educazione e al coinvolgimento del paziente.	I	C
Raccomandazioni per la diagnosi di progressione della malattia nei pazienti con sindrome coronarica cronica accertata		
Indipendentemente dai sintomi, si raccomanda di effettuare visite periodiche (es. ogni anno) presso un medico di medicina generale o un professionista sanitario del settore cardiovascolare per valutare il controllo dei fattori di rischio cardiovascolare ed eventuali variazioni del livello di rischio, dello stato di malattia e delle comorbilità che potrebbero necessitare di interventi sullo stile di vita o interventi farmacologici o procedurali.	I	C
Nei pazienti che presentano un deterioramento della funzione sistolica VS non imputabile a cause reversibili (es. tachicardia di lunga durata o miocardite) si raccomanda di rivalutare lo stato della CAD.	I	C
Nei pazienti con sintomi di nuova insorgenza o in aggravamento si raccomanda di eseguire la stratificazione del rischio, preferibilmente mediante imaging da stress.	I	C
Nei pazienti con sintomi refrattari alla terapia medica o ad alto rischio di eventi avversi si raccomanda di eseguire l'angiografia coronarica invasiva (con determinazione dell'FFR/iFR se opportuno) per la stratificazione del rischio e per decidere se procedere alla rivascolarizzazione allo scopo di migliorare i sintomi e la prognosi.	I	C
Raccomandazioni per il trattamento in caso di insuccesso della rivascolarizzazione		
Per il trattamento della restenosi intrastent di DES è raccomandato l'uso dei DES piuttosto che dei palloni medicati.	I	A

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
La LIMA, quando non sia stata già utilizzata, è raccomandata quale condotto arterioso preferenziale per il reintervento di BPAC.	I	B
Raccomandazioni per i pazienti con angina/ischemia ricorrente o refrattaria		
Nei pazienti con angina refrattaria che comporta una scarsa qualità di vita e con documentata o sospetta ANOCA/INOCA si raccomanda di eseguire i test funzionali invasivi per definire gli endotipi di ANOCA/INOCA e il trattamento più appropriato, tenendo conto delle scelte e delle preferenze del paziente.	I	B

ACE-I, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ANOCA, angina in assenza di malattia coronarica ostruttiva; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; ARC-HBR, Academic Research Consortium for High Bleeding; ARNI, inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilisna; AV, atrioventricolare; AVK, antagonista della vitamina K; BBS, blocco di branca sinistra; BPAC, bypass aortocoronarico; CACS, score del calcio coronarico; CAD, malattia coronarica; CCB, calcio-antagonista; CCTA, angio-tomografia computerizzata coronarica; CKD, malattia renale cronica; C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; CV, cardiovascolare; CYP3A4, citocromo P450 3A4; DAPT, duplice terapia antiaggregante piastrinica; DES, stent medicato; DHP, diidropiridina; DMT2, diabete mellito di tipo 2; DOAC, anticoagulante orale diretto; ECG, elettrocardiogramma; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; FA, fibrillazione atriale; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; FFR, riserva frazionale di flusso; FFR-CT, riserva frazionale di flusso derivata dalla CCTA; GDMT, terapia medica diretta dalle linee guida; GLP-1, glucagon-like peptide-1; HbA1c, emoglobina glicata; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; HIV, virus dell'immunodeficienza umana; ICA, angiografia coronarica invasiva; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; iFR, instantaneous wave-free ratio; IM, infarto miocardico; INOCA, ischemia in assenza di malattia coronarica ostruttiva; IVUS, ecografia intravascolare; LAD, arteria discendente anteriore sinistra; LIMA, arteria mammaria interna sinistra; MACE, eventi cardiovascolari avversi maggiori; MCV, malattia cardiovascolare; MRA, antagonista del recettore dei mineralcorticoidi; NYHA, New York Heart Association; OAC, anticoagulante orale; OCT, tomografia a coerenza ottica; PA, pressione arteriosa; PCI, procedura coronarica percutanea; PCSK9, proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9; PET, tomografia ad emissione di positroni; PRECISE-DAPT, PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual AntiPlatelet Therapy; QFR, rapporto di flusso quantitativo; RMC, risonanza magnetica cardiaca; SC, scompenso cardiaco; SCA, sindrome coronarica acuta; SCC, sindrome coronarica cronica; SCORE2, Systematic Coronary Risk Estimation 2; SCORE-OP, Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; SPECT, tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo; STS, Society of Thoracic Surgeons; SYNTAX, SYNergy Between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery; TC, tomografia computerizzata; VS, ventricolare sinistro.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

10. TABELLE DELLE EVIDENZE

Le tabelle delle evidenze sono disponibili online sul sito dello *European Heart Journal*.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020;41:407–77. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425

2. Collet C, Sonck J, Vandeloo B, Mizukami T, Roosens B, Lochy S, et al. Measurement of hyperemic pullback pressure gradients to characterize patterns of coronary atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 2019;74:1772–84. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.072

3. Scarsini R, Fezzi S, Leone AM, De Maria GL, Pighi M, Marcoli M, et al. Functional patterns of coronary disease: diffuse, focal, and serial lesions. JACC Cardiovasc Interv 2022;15:2174–91. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.07.015

4. Sternheim D, Power DA, Samtani R, Kini A, Fuster V, Sharma S. Myocardial bridging: diagnosis, functional assessment, and management: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol 2021;78:2196–212. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.859

5. Gentile F, Castiglione V, De Caterina R. Coronary artery anomalies. Circulation 2021;144:983–96. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055347

6. Del Buono MG, Montone RA, Camilli M, Carbone S, Narula J, Lavie CJ, et al. Coronary microvascular dysfunction across the spectrum of cardiovascular diseases: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol 2021;78:1352–71. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.042

7. Marzilli M, Crea F, Morrone D, Bonow RO, Brown DL, Camici PG, et al. Myocardial ischemia: from disease to syndrome. Int J Cardiol 2020;314:32–5. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.04.074

8. Gutierrez E, Flammer AJ, Lerman LO, Elizaga J, Lerman A, Fernandez-Aviles F. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. Eur Heart J 2013;34:3175–81. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht351

9. Allaqaband H, Gutterman DD, Kadlec AO. Physiological consequences of coronary arteriolar dysfunction and its influence on cardiovascular disease. Physiology (Bethesda) 2018;33:338–47. https://doi.org/10.1152/physiol.00019.2018

10. Alexander Y, Osto E, Schmidt-Trucksäss A, Shechter M, Trifunovic D, Duncker DJ, et al. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis. Cardiovasc Res 2021;117:29–42. https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa085

11. Trask AJ, Katz PS, Kelly AP, Galantowicz ML, Cismowski MJ, West TA, et al. Dynamic micro- and macrovascular remodeling in coronary circulation of obese Ossabaw pigs with metabolic syndrome. J Appl Physiol 2012;113:1128–40. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00604.2012

12. Campbell DJ, Somaratne JB, Prior DL, Yii M, Kenny JF, Newcomb AE, et al. Obesity is associated with lower coronary microvascular density. PLoS One 2013;8:e81798. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081798

13. Hinkel R, Howe A, Renner S, Ng J, Lee S, Klett K, et al. Diabetes mellitus-induced microvascular destabilization in the myocardium. J Am Coll Cardiol 2017;69:131–43. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.058

14. Bajaj Navkaranbir S, Osborne MT, Gupta A, Tavakkoli A, Bravo PE, Vita T, et al. Coronary microvascular dysfunction and cardiovascular risk in obese patients. J Am Coll Cardiol 2018;72:707–17. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.049

15. Seitz A, Martínez Pereyra V, Sechtem U, Ong P. Update on coronary artery spasm 2022—a narrative review. Int J Cardiol 2022;359:1–6. https://doi.org/10.1016/j.ijcard. 2022.04.011

16. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2021;42:3227–337. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484

17. Sandhu AT, Rodriguez F, Ngo S, Patel BN, Mastrodicasa D, Eng D, et al. Incidental coronary artery calcium: opportunistic screening of previous nongated chest computed tomography scans to improve statin rates (NOTIFY-1 project). Circulation 2023;147:703–14. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062746

18. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. J Am Coll Cardiol 2006;47:S21–9. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.12.084

19. Andreotti F, Marchese N. Women and coronary disease. Heart 2008;94:108–16. https://doi.org/10.1136/hrt.2005.072769

20. Ferrari R, Abergel H, Ford I, Fox KM, Greenlaw N, Steg PG, et al. Gender- and age-related differences in clinical presentation and management of outpatients with stable coronary artery disease. Int J Cardiol 2013;167:2938–43. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.08.013

21. Mehta PK, Bess C, Elias-Smale S, Vaccarino V, Quyyumi A, Pepine CJ, et al. Gender in cardiovascular medicine: chest pain and coronary artery disease. Eur Heart J 2019;40:3819–26. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz784

22. Ford ES, Capewell S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care. Annu Rev Public Health 2011;32:5–22. https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031210-101211

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

23. Safiri S, Karamzad N, Singh K, Carson-Chahhoud K, Adams C, Nejadghaderi SA, et al. Burden of ischemic heart disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019. Eur J Prev Cardiol 2022;29:420–31. https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab213

24. Andreotti F, Crea F, Sechtem U. Diagnoses and outcomes in patients with suspected angina: what are they trying to tell us? Eur Heart J 2019;40:1436–9. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz032

25. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. N Engl J Med 1979;300:1350–8. https://doi.org/10.1056/NEJM197906143002402

26. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. Eur Heart J 2011;32:1316–30. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr014

27. Reeh J, Therming CB, Heitmann M, Højberg S, Sørum C, Bech J, et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. Eur Heart J 2019;40:1426–35. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy806

28. Gerber Y, Gibbons RJ, Weston SA, Fabbri M, Herrmann J, Manemann SM, et al. Coronary disease surveillance in the community: angiography and revascularization. J Am Heart Assoc 2020;9:e015231. https://doi.org/10.1161/jaha.119.015231

29. Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, Prescott E, Ballo H, Bax JJ, et al. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2019;20:1198–207. https://doi.org/10.1093/ehjci/jez054

30. Winther S, Schmidt SE, Rasmussen LD, Juárez Orozco LE, Steffensen FH, Bøtker HE, et al. Validation of the European Society of Cardiology pre-test probability model for obstructive coronary artery disease. Eur Heart J 2021;42:1401–11. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa755

31. Serruys PW, Hara H, Garg S, Kawashima H, Nørgaard BL, Dweck MR, et al. Coronary computed tomographic angiography for complete assessment of coronary artery disease: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol 2021;78:713–36. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.019

32. Serruys WP, Kotoku N, Nørgaard LB, Garg S, Nieman K, Dweck MR, et al. Computed tomographic angiography in coronary artery disease. EuroIntervention 2023;18:e1307–27. https://doi.org/10.4244/EIJ-D-22-00776

33. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. N Engl J Med 2015;372:1291–300. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415516

34. SCOT-HEART Investigators; Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR, et al. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. N Engl J Med 2018;379:924–33. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805971

35. Mezquita AJV, Biavati F, Falk V, Alkadhi H, Hajhosseiny R, Maurovich-Horvat P, et al. Clinical quantitative coronary artery stenosis and coronary atherosclerosis imaging: a consensus statement from the Quantitative Cardiovascular Imaging Study Group. Nat Rev Cardiol 2023;20:696–714. https://doi.org/10.1038/s41569-023-00880-4

36. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, Maas AHEM, et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. Eur Heart J 2020;41:3504–20. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa503

37. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Vokshi I, Bastiaenen R, Kubik S, et al. Clinical usefulness, angiographic characteristics, and safety evaluation of intracoronary acetylcholine provocation testing among 921 consecutive white patients with unobstructed coronary arteries. Circulation 2014;129:1723–30. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004096

38. Feenstra RGT, Boerhout CKM, Woudstra J, Vink CEM, Wittekoek ME, de Waard GA, et al. Presence of coronary endothelial dysfunction, coronary vasospasm, and adenosine-mediated vasodilatory disorders in patients with ischemia and nonobstructive coronary arteries. Circ Cardiovasc Interv 2022;15:e012017. https://doi.org/10.1161/circinterventions.122.012017

39. Samuels BA, Shah SM, Widmer RJ, Kobayashi Y, Miner SES, Taqueti VR, et al. Comprehensive management of ANOCA, Part 1—definition, patient population, and diagnosis: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol 2023;82:1245–63. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.06.043

40. Smilowitz NR, Prasad M, Widmer RJ, Toleva O, Quesada O, Sutton NR, et al. Comprehensive management of ANOCA, Part 2—program development, treatment, and research initiatives: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol 2023;82:1264–79. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.06.044

41. Ong P, Safdar B, Seitz A, Hubert A, Beltrame JF, Prescott E. Diagnosis of coronary microvascular dysfunction in the clinic. Cardiovasc Res 2020;116:841–55. https://doi.org/10.1093/cvr/cvz339

42. Feenstra RGT, Seitz A, Boerhout CKM, de Winter RJ, Ong P, Beijk MAM, et al. Reference values for intracoronary Doppler flow velocity-derived hyperaemic microvascular resistance index. Int J Cardiol 2023;371:16–20. https://doi.org/10.1016/j.ijcard. 2022.09.054

43. Jansen TPJ, Konst RE, Elias-Smale SE, van den Oord SC, Ong P, de Vos AMJ, et al. Assessing microvascular dysfunction in angina with unobstructed coronary arteries: JACC review topic of the week. J Am Coll Cardiol 2021;78:1471–9. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.028

44. Taqueti VR, Hachamovitch R, Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, et al. Global coronary flow reserve is associated with adverse cardiovascular events independently of luminal angiographic severity and modifies the effect of early revascularization. Circulation 2015;131:19–27. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011939

45. Schindler TH, Fearon WF, Pelletier-Galarneau M, Ambrosio G, Sechtem U, Ruddy TD, et al. PET for detection and reporting coronary microvascular dysfunction. JACC Cardiovasc Imaging 2023;16:536–48. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.12.015

46. Ong P, Seitz A. Advances in risk stratification of patients with coronary microvascular dysfunction: usefulness of stress perfusion CMR. JACC Cardiovasc Imaging 2021;14:612–4. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.09.036

47. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. New Engl J Med 2020;382:1395–407. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915922

48. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 2007;356:1503–16. https://doi.org/10.1056/NEJMoa070829

49. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PAL, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. N Engl J Med 2012;367:991–1001. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205361

50. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, O'Brien SM, Reynolds HR, Rosenberg Y, et al. Health-status outcomes with invasive or conservative care in coronary disease. N Engl J Med 2020;382:1408–19. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916370

51. Creber RM, Dimagli A, Spadaccio C, Myers A, Moscarelli M, Demetres M, et al. Effect of coronary artery bypass grafting on quality of life: a meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2022;8:259–68. https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcab075

52. Rajkumar CA, Foley MJ, Ahmed-Jushuf F, Nowbar AN, Simader FA, Davies JR, et al. A placebo-controlled trial of percutaneous coronary intervention for stable angina. New Engl J Med 2023;389:2319–30. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2310610

53. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. N Engl J Med 2011;364:1607–16. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100356

54. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. N Engl J Med 2016;374:1511–20. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602001

55. Navarese EP, Lansky AJ, Kereiakes DJ, Kubica J, Gurbel PA, Gorog DA, et al. Cardiac mortality in patients randomised to elective coronary revascularisation plus medical therapy or medical therapy alone: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J 2021;42:4638–51. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab246

56. Hochman JS, Anthopolos R, Reynolds HR, Bangalore S, Xu Y, O'Brien SM, et al. Survival after invasive or conservative management of stable coronary disease. Circulation 2023;147:8–19. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062714

57. Douglas PS, Nanna MG, Kelsey MD, Yow E, Mark DB, Patel MR, et al. Comparison of an initial risk-based testing strategy vs usual testing in stable symptomatic patients with suspected coronary artery disease: the PRECISE randomized clinical trial. JAMA Cardiology 2023;8:904–14. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.2595

58. Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. New Engl J Med 1996;334:1311–5. https://doi.org/10.1056/nejm199605163342007

59. Hemal K, Pagidipati NJ, Coles A, Dolor RJ, Mark DB, Pellikka PA, et al. Sex differences in demographics, risk factors, presentation, and noninvasive testing in stable outpatients with suspected coronary artery disease: insights from the PROMISE trial. JACC Cardiovasc Imaging 2016;9:337–46. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.02.001

60. Garcia M, Mulvagh SL, Bairey Merz CN, Buring JE, Manson JE. Cardiovascular disease in women: clinical perspectives. Circ Res 2016;118:1273–93. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.307547

61. Stepinska J, Lettino M, Ahrens I, Bueno H, Garcia-Castrillo L, Khoury A, et al. Diagnosis and risk stratification of chest pain patients in the emergency department: focus on acute coronary syndromes. A position paper of the Acute Cardiovascular Care Association. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2020;9:76–89. https://doi.org/10.1177/2048872619885346

62. Hoorweg BB, Willemsen RT, Cleef LE, Boogaerts T, Buntinx F, Glatz JFC, et al. Frequency of chest pain in primary care, diagnostic tests performed and final diagnoses. Heart 2017;103:1727–32. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310905

63. Reynolds HR, Shaw LJ, Min JK, Spertus JA, Chaitman BR, Berman DS, et al. Association of sex with severity of coronary artery disease, ischemia, and symptom burden in patients with moderate or severe ischemia: secondary analysis of the ISCHEMIA randomized clinical trial. JAMA Cardiol 2020;5:773–86. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0822

64. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020;41:111–88. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455

65. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of patients with acute coronary syndromes. Eur Heart J 2023;44:3720–826. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

66. Campeau L. Letter: grading of angina pectoris. Circulation 1976;54:522–3. https://doi.org/10.1161/circ.54.3.947585
67. Fiol-Sala M, Birnbaum J, Nikus K, Bayés de Luna A. Electrocardiography in Ischemic Heart Disease. Hoboken, NJ: Wiley Blackwell, 2019.
68. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham study. Am Heart J 1983;106:389–96. https://doi.org/10.1016/0002-8703(83)90208-9
69. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. Circulation 2003;108:1263–77. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000088001.59265.EE
70. Androulakis A, Aznaouridis KA, Aggeli CJ, Roussakis GN, Michaelides AP, Kartalis AN, et al. Transient ST-segment depression during paroxysms of atrial fibrillation in otherwise normal individuals: relation with underlying coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2007;50:1909–11. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.08.005
71. Guo Y, Zhang L, Wang C, Zhao Y, Chen W, Gao M, et al. Medical treatment and longterm outcome of chronic atrial fibrillation in the aged with chest distress: a retrospective analysis versus sinus rhythm. Clin Interv Aging 2011;6:193–8. https://doi.org/10.2147/CIA.S21775
72. Nucifora G, Schuijf JD, van Werkhoven JM, Trines SA, Kajander S, Tops LF, et al. Relationship between obstructive coronary artery disease and abnormal stress testing in patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation. Int J Cardiovasc Imaging 2011;27:777–85. https://doi.org/10.1007/s10554-010-9725-x
73. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. Eur Heart J 2017;38:2565–8. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv351
74. Forslund L, Hjemdahl P, Held C, Björkander I, Eriksson SV, Rehnqvist N. Ischaemia during exercise and ambulatory monitoring in patients with stable angina pectoris and healthy controls. Gender differences and relationships to catecholamines. Eur Heart J 1998;19:578–87. https://doi.org/10.1053/euhj.1997.0819
75. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. Circulation 1997;95:2037–43. https://doi.org/10.1161/01.cir.95.8.2037
76. Stone PH, Chaitman BR, Forman S, Andrews TC, Bittner V, Bourassa MG, et al. Prognostic significance of myocardial ischemia detected by ambulatory electrocardiography, exercise treadmill testing, and electrocardiogram at rest to predict cardiac events by one year (the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot [ACIP] study). Am J Cardiol 1997;80:1395–401. https://doi.org/10.1016/s0002-9149(97)00706-6
77. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. J Am Coll Cardiol 2006;47:S4–20. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.01.072
78. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. N Engl J Med 2009;361:858–67. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0900428
79. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. N Engl J Med 2009;361:868–77. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0903515
80. Nelson SD, Kou WH, Annesley T, de Buitleir M, Morady F. Significance of ST segment depression during paroxysmal supraventricular tachycardia. J Am Coll Cardiol 1988;12:383–7. https://doi.org/10.1016/0735-1097(88)90410-x
81. Imrie JR, Yee R, Klein GJ, Sharma AD. Incidence and clinical significance of ST segment depression in supraventricular tachycardia. Can J Cardiol 1990;6:323–6. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.01.002
82. Riva SI, Della Bella P, Fassini G, Carbucicchio C, Tondo C. Value of analysis of ST segment changes during tachycardia in determining type of narrow QRS complex tachycardia. J Am Coll Cardiol 1996;27:1480–5. https://doi.org/10.1016/0735-1097(96)00013-7
83. Rivera S, De La Paz Ricapito M, Conde D, Verdu M, Roux J, Paredes F. The retrograde P-wave theory: explaining ST segment depression in supraventricular tachycardia by retrograde AV node conduction. Pacing Clin Electrophysiol 2014;37:1100–5. https://doi.org/10.1111/pace.12394
84. Mercik J, Radziejewska J, Pach K, Zawadzki G, Zyśko D, Gajek J, et al. ST-segment depression in atrioventricular nodal reentrant tachycardia: important finding or just an artifact? Medicine (Baltimore) 2022;101:e31806. https://doi.org/10.1097/md.0000000000031806
85. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2019;41:255–323. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486
86. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2023;44:4043–140. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192
87. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Eur Heart J 2016;37:1944–58. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw152
88. Kamstrup PR, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. J Am Coll Cardiol 2013;61:1146–56. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.12.023
89. Rossello X. Lifetime risk estimation in atherosclerotic cardiovascular disease: where inflammation meets lipoprotein(a). J Am Coll Cardiol 2021;78:1095–6. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.035
90. Boffa MB, Stranges S, Klar N, Moriarty PM, Watts GF, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) and secondary prevention of atherothrombotic events: a critical appraisal. J Clin Lipidol 2018;12:1358–66. https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.08.012
91. Malick WA, Goonewardena SN, Koenig W, Rosenson RS. Clinical trial design for lipoprotein(a)-lowering therapies: JACC focus seminar 2/3. J Am Coll Cardiol 2023;81:1633–45. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.02.033
92. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. Eur Heart J 2022;43:3925–46. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361
93. Lopes NH, da Silva Paulitsch F, Pereira A, Garzillo CL, Ferreira JF, Stolf N, et al. Mild chronic kidney dysfunction and treatment strategies for stable coronary artery disease. J Thorac Cardiovasc Surg 2009;137:1443–9. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.11.028
94. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Aspelund T, Danesh J, Gudnason V. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. BMJ 2010;341:c4986. https://doi.org/10.1136/bmj.c4986
95. Nitsch D, Grams M, Sang Y, Black C, Cirillo M, Djurdjev O, et al. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. BMJ 2013;346:f324. https://doi.org/10.1136/bmj.f324
96. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2009;361:2538–47. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805299
97. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. JAMA 2010;304:2503–12. https://doi.org/10.1001/jama.2010.1768
98. Omland T, Pfeffer MA, Solomon SD, de Lemos JA, Røsjø H, Šaltytė Benth J, et al. Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2013;61:1240–9. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.12.026
99. van Holten TC, Waanders LF, de Groot PG, Vissers J, Hoefer IE, Pasterkamp G, et al. Circulating biomarkers for predicting cardiovascular disease risk; a systematic review and comprehensive overview of meta-analyses. PLoS One 2013;8:e62080. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062080
100. Everett BM, Brooks MM, Vlachos HE, Chaitman BR, Frye RL, Bhatt DL, et al. Troponin and cardiac events in stable ischemic heart disease and diabetes. N Engl J Med 2015;373:610–20. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415921
101. Laufer EM, Mingels AM, Winkens MH, Joosen IAPG, Schellings MWM, Leiner T, et al. The extent of coronary atherosclerosis is associated with increasing circulating levels of high sensitive cardiac troponin T. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010;30:1269–75. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.200394
102. Madsen DM, Diederichsen ACP, Hosbond SE, Gerke O, Mickley H. Diagnostic and prognostic value of a careful symptom evaluation and high sensitive troponin in patients with suspected stable angina pectoris without prior cardiovascular disease. Atherosclerosis 2017;258:131–7. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.030
103. Adamson PD, Hunter A, Madsen DM, Shah ASV, McAllister DA, Pawade TA, et al. High-sensitivity cardiac troponin I and the diagnosis of coronary artery disease in patients with suspected angina pectoris. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2018;11:e004227. https://doi.org/10.1161/circoutcomes.117.004227
104. Januzzi JL Jr, Suchindran S, Coles A, Ferencik M, Patel MR, Hoffmann U, et al. High-sensitivity troponin I and coronary computed tomography in symptomatic outpatients with suspected cad: insights from the PROMISE trial. JACC Cardiovasc Imaging 2019;12:1047–55. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.01.021
105. Vavassori C, Cipriani E, Colombo GI. Circulating microRNAs as novel biomarkers in risk assessment and prognosis of coronary artery disease. Eur Cardiol 2022;17:e06. https://doi.org/10.15420/ecr.2021.47
106. Hoogeveen RM, Pereira JPB, Nurmohamed NS, Zampoleri V, Bom MJ, Baragetti A, et al. Improved cardiovascular risk prediction using targeted plasma proteomics in primary prevention. Eur Heart J 2020;41:3998–4007. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa648
107. Ibrahim NE, Januzzi JL Jr, Magaret CA, Gaggin HK, Rhyne RF, Gandhi PU, et al. A clinical and biomarker scoring system to predict the presence of obstructive coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2017;69:1147–56. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.021
108. Hilvo M, Meikle PJ, Pedersen ER, Tell GS, Dhar I, Brenner H, et al. Development and validation of a ceramide- and phospholipid-based cardiovascular risk estimation score for coronary artery disease patients. Eur Heart J 2020;41:371–80. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz387
109. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2000;342:836–43. https://doi.org/10.1056/nejm200003233421202
110. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. N Engl J Med 2004;350:1387–97. https://doi.org/10.1056/NEJMoa032804
111. Sinning JM, Bickel C, Messow CM, Schnabel R, Lubos E, Rupprecht HJ, et al. Impact of C-reactive protein and fibrinogen on cardiovascular prognosis in patients with stable angina pectoris: the AtheroGene study. Eur Heart J 2006;27:2962–8. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl362
112. Jia RF, Li L, Li H, Cao X-J, Ruan Y, Meng S, et al. Meta-analysis of C-reactive protein and risk of angina pectoris. Am J Cardiol 2020;125:1039–45. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.01.005
113. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med 1997;336:973–9. https://doi.org/10.1056/nejm199704033361401
114. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. N Engl J Med 1995;332:635–41. https://doi.org/10.1056/nejm1995030933 21003
115. De Luca G, Verdoia M, Cassetti E, Schaffer A, Cavallino C, Bolzani V, et al. High fibrinogen level is an independent predictor of presence and extent of coronary artery disease among Italian population. J Thromb Thrombolysis 2011;31:458–63. https://doi.org/10.1007/s11239-010-0531-z
116. Ndrepepa G, Braun S, King L, Fusaro M, Keta D, Cassese S, et al. Relation of fibrinogen level with cardiovascular events in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 2013;111:804–10. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.11.060
117. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. JAMA 1987;258:1183–6. https://doi.org/10.1001/jama.1987.03400090067035
118. Appiah D, Schreiner PJ, MacLehose RF, Folsom AR. Association of plasma fibrinogen with incident cardiovascular disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2015;35:2700–6. https://doi.org/10.1161/atvbaha.115.306284
119. Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, Glynn RJ, MacFadyen JG, Nissen SE, et al. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials. Lancet 2023;401:1293–301. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00215-5
120. Ridker PM, Lei L, Louie MJ, Haddad T, Nicholls SJ, Lincoff AM, et al. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among 13 970 contemporary highrisk patients with statin intolerance. Circulation 2024;149:28–35. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066213
121. Bohula EA, Giugliano RP, Leiter LA, Verma S, Park J-G, Sever PS, et al. Inflammatory and cholesterol risk in the FOURIER trial. Circulation 2018;138:131–40. https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.034032
122. Tokgözoğlu L, Libby P. The dawn of a new era of targeted lipid-lowering therapies. Eur Heart J 2022;43:3198–208. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab841
123. Byrne P, Demasi M, Jones M, Smith SM, O'Brien KK, DuBroff R. Evaluating the association between low-density lipoprotein cholesterol reduction and relative and absolute effects of statin treatment: a systematic review and meta-analysis. JAMA Intern Med 2022;182:474–81. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.0134
124. Nurmohamed NS, Navar AM, Kastelein JJP. New and emerging therapies for reduction of LDL-cholesterol and apolipoprotein B: JACC focus seminar 1/4. J Am Coll Cardiol 2021;77:1564–75. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.079
125. Pradhan AD, Aday AW, Rose LM, Ridker PM. Residual inflammatory risk on treatment with PCSK9 inhibition and statin therapy. Circulation 2018;138:141–9. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034645
126. Waksman R, Merdler I, Case BC, Waksman O, Porto I. Targeting inflammation in atherosclerosis: overview, strategy and directions. EuroIntervention 2024;20:32–44. https://doi.org/10.4244/EIJ-D-23-00606
127. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, Engelmann MDM, Hovingh GK, Ivkovic M, et al. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet 2021;397:2060–9. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00520-1
128. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2016;316:1289–97. https://doi.org/10.1001/jama.2016.13985
129. Arant CB, Wessel TR, Olson MB, Bairey Merz CN, Sopko G, Rogers WJ, et al. Hemoglobin level is an independent predictor for adverse cardiovascular outcomes in women undergoing evaluation for chest pain: results from the National Heart, Lung, and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study. J Am Coll Cardiol 2004;43:2009–14. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.01.038
130. da Silveira AD, Ribeiro RA, Rossini AP, Stella SF, Ritta HAR, Stein R, et al. Association of anemia with clinical outcomes in stable coronary artery disease. Coron Artery Dis 2008; 19:21–6. https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e3282f27c0a
131. Muzzarelli S, Pfisterer M; TIME Investigators. Anemia as independent predictor of major events in elderly patients with chronic angina. Am Heart J 2006;152:991–6. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.06.014
132. Kalra PR, Greenlaw N, Ferrari R, Ford I, Tardif J-C, Tendera M, et al. Hemoglobin and change in hemoglobin status predict mortality, cardiovascular events, and bleeding in stable coronary artery disease. Am J Med 2017;130:720–30. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.01.002
133. Asif A, Wei J, Lauzon M, Sopko G, Reis SE, Handberg E, et al. Anemia and long-term cardiovascular outcomes in women with suspected ischemia—the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). Am Heart J Plus Cardiol Res Pract 2021;10:100059. https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2021.100059
134. Di Angelantonio E, Danesh J, Eiriksdottir G, Gudnason V. Renal function and risk of coronary heart disease in general populations: new prospective study and systematic review. PLoS Med 2007;4:e270. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040270
135. Bartnik M, Ryden L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyorala K, Standl E, et al. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. Heart 2007;93:72–7. https://doi.org/10.1136/hrt.2005.086975
136. Gyberg V, De Bacquer D, Kotseva K, De Backer G, Schnell O, Sundvall J, et al. Screening for dysglycaemia in patients with coronary artery disease as reflected by fasting glucose, oral glucose tolerance test, and HbA1c: a report from EUROASPIRE IV—a survey from the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2015;36:1171–7. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv008
137. Corona G, Croce L, Sparano C, Petrone L, Sforza A, Maggi M, et al. Thyroid and heart, a clinically relevant relationship. J Endocrinol Invest 2021;44:2535–44. https://doi.org/10.1007/s40618-021-01590-9
138. Sohn SY, Lee E, Lee MK, Lee JH. The association of overt and subclinical hyperthyroidism with the risk of cardiovascular events and cardiovascular mortality: meta-analysis and systematic review of cohort studies. Endocrinol Metab (Seoul) 2020;35:786–800. https://doi.org/10.3803/EnM.2020.728
139. Winther S, Schmidt SE, Mayrhofer T, Bøtker HE, Hoffmann U, Douglas PS, et al. Incorporating coronary calcification into pre-test assessment of the likelihood of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2020;76:2421–32. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.585
140. Genders TS, Steyerberg EW, Hunink MG, Nieman K, Galema TW, Mollet NR, et al. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts. BMJ 2012;344:e3485. https://doi.org/10.1136/bmj.e3485
141. Zhou J, Zhao J, Li Z, Cong H, Wang C, Zhang H, et al. Coronary calcification improves the estimation for clinical likelihood of obstructive coronary artery disease and avoids unnecessary testing in patients with borderline pretest probability. Eur J Prev Cardiol 2022;29:e105–7. https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab036
142. Winther S, Murphy T, Schmidt SE, Bax JJ, Wijns W, Knuuti J, et al. Performance of the American Heart Association/American College of Cardiology guidelinerecommended pretest probability model for the diagnosis of obstructive coronary artery disease. J Am Heart Assoc 2022:e027260. https://doi.org/10.1161/JAHA.122.027260
143. Winther S, Schmidt SE, Foldyna B, Mayrhofer T, Rasmussen LD, Dahl JN, et al. Coronary calcium scoring improves risk prediction in patients with suspected obstructive coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2022;80:1965–77. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.08.805
144. Rasmussen LD, Schmidt SE, Knuuti J, Newby DE, Singh T, Nieman K, et al. Exercise electrocardiography for pre-test assessment of the likelihood of coronary artery disease. Heart 2023;110:263–70. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2023-322970
145. McKavanagh P, Lusk L, Ball PA, Verghis RM, Agus AM, Trinick TR, et al. A comparison of cardiac computerized tomography and exercise stress electrocardiogram test for the investigation of stable chest pain: the clinical results of the CAPP randomized prospective trial. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015;16:441–8. https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu284
146. Lubbers M, Dedic A, Coenen A, Galema T, Akkerhuis J, Bruning T, et al. Calcium imaging and selective computed tomography angiography in comparison to functional testing for suspected coronary artery disease: the multicentre, randomized CRESCENT trial. Eur Heart J 2016;37:1232–43. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv700
147. Banerjee A, Newman DR, Van den Bruel A, Heneghan C. Diagnostic accuracy of exercise stress testing for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Int J Clin Pract 2012;66:477–92. https://doi.org/10.1111/j.1742- 1241.2012.02900.x
148. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AWS, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. Eur Heart J 2018;39:3322–30. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy267
149. Cole JP, Ellestad MH. Significance of chest pain during treadmill exercise: correlation with coronary events. Am J Cardiol 1978;41:227–32. https://doi.org/10.1016/0002-9149(78)90161-3
150. Lindow T, Ekström M, Brudin L, Carlén A, Elmberg V, Hedman K. Typical angina during exercise stress testing improves the prediction of future acute coronary syndrome. Clin Physiol Funct Imaging 2021;41:281–91. https://doi.org/10.1111/cpf.12695
151. Agha AM, Pacor J, Grandhi GR, Mszar R, Khan SU, Parikh R, et al. The prognostic value of CAC zero among individuals presenting with chest

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

pain. JACC Cardiovasc Imaging 2022;15:1745–57. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.03.031
152. Mortensen MB, Gaur S, Frimmer A, Bøtker HE, Sørensen HT, Kragholm KH, et al. Association of age with the diagnostic value of coronary artery calcium score for ruling out coronary stenosis in symptomatic patients. JAMA Cardiol 2022;7:36–44. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.4406
153. Lubbers M, Coenen A, Kofflard M, Bruning T, Kietselaer B, Galema T, et al. Comprehensive cardiac CT with myocardial perfusion imaging versus functional testing in suspected coronary artery disease: the multicenter, randomized CRESCENT-II trial. JACC Cardiovasc Imaging 2018;11:1625–36. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.10.010
154. Zhou J, Li C, Cong H, Duan L, Wang H, Wang C, et al. Comparison of different investigation strategies to defer cardiac testing in patients with stable chest pain. JACC Cardiovasc Imaging 2022;15:91–104. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.08.022
155. Heald CL, Fowkes FG, Murray GD, Price JF. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: systematic review. Atherosclerosis 2006;189:61–9. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.03.011
156. Molnár S, Kerényi L, Ritter MA, Magyar MT, Ida Y, Szöllősi Z, et al. Correlations between the atherosclerotic changes of femoral, carotid and coronary arteries: a post mortem study. J Neurol Sci 2009;287:241–5. https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.06.001
157. Fernandez-Friera L, Penalvo JL, Fernandez-Ortiz A, Ibañez B, López-Melgar B, Laclaustra M, et al. Prevalence, vascular distribution, and multiterritorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort: the PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) study. Circulation 2015;131:2104–13. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014310
158. Laclaustra M, Casasnovas JA, Fernández-Ortiz A, Fuster V, León-Latre M, Jiménez-Borreguero LJ, et al. Femoral and carotid subclinical atherosclerosis association with risk factors and coronary calcium: the AWHS study. J Am Coll Cardiol 2016;67:1263–74. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.056
159. Gepner AD, Young R, Delaney JA, Budoff MJ, Polak JF, Blaha MJ, et al. Comparison of carotid plaque score and coronary artery calcium score for predicting cardiovascular disease events: the multi-ethnic study of atherosclerosis. J Am Heart Assoc 2017;6:e005179. https://doi.org/10.1161/jaha.116.005179
160. Colledanchise KN, Mantella LE, Hétu MF, Liblik K, Abunassar JG, Johri AM. Femoral plaque burden by ultrasound is a better indicator of significant coronary artery disease over ankle brachial index. Int J Cardiovasc Imaging 2021;37:2965–73. https://doi.org/10.1007/s10554-021-02334-9
161. Bjerking LH, Winther S, Hansen KW, Galatius S, Böttcher M, Prescott E. Prediction models as gatekeepers for diagnostic testing in angina patients with suspected chronic coronary syndrome. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2022;8:630–9. https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcac025
162. Rasmussen LD, Karim SR, Westra J, et al. Clinical likelihood prediction of hemodynamically obstructive coronary artery disease in patients with stable chest pain. JACC Cardiovasc Imaging 2024; In press. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2024.04.015
163. Winther S, Nissen L, Westra J, Schmidt SE, Bouteldja N, Knudsen LL, et al. Pre-test probability prediction in patients with a low to intermediate probability of coronary artery disease: a prospective study with a fractional flow reserve endpoint. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2019;20:1208–18. https://doi.org/10.1093/ehjci/jez058
164. Winther S, Schmidt Samuel E, Knuuti J, Bøttcher M. Comparison of pretest probability models of obstructive coronary artery disease. JACC Cardiovasc Imaging 2022;15:173–5. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.11.019
165. Brix GS, Rasmussen LD, Rohde PD, Schmidt SE, Nyegaard M, Douglas PS, et al. Calcium scoring improves clinical management in patients with low clinical likelihood of coronary artery disease. JACC Cardiovasc Imaging 2024;17:625–39. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2023.11.008
166. Christman MP, Bittencourt MS, Hulten E, Saksena E, Hainer J, Skali H, et al. Yield of downstream tests after exercise treadmill testing: a prospective cohort study. J Am Coll Cardiol 2014;63:1264–74. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.052
167. Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Clemens F, et al. Predicting prognosis in stable angina—results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. BMJ 2006;332:262–7. https://doi.org/10.1136/bmj.38695.605440.AE
168. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. Circulation 2002;105:539–42. https://doi.org/10.1161/hc0402.102975
169. Eek C, Grenne B, Brunvand H, Aakhus S, Endresen K, Hol PK, et al. Strain echocardiography and wall motion score index predicts final infarct size in patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. Circ Cardiovasc Imaging 2010;3:187–94. https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.109.910521
170. Smedsrud MK, Sarvari S, Haugaa KH, Gjesdal O, Ørn S, Aaberge L, et al. Duration of myocardial early systolic lengthening predicts the presence of significant coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2012;60:1086–93. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.06.022
171. Biering-Sorensen T, Hoffmann S, Mogelvang R, Zeeberg Iversen A, Galatius S, Fritz-Hansen T, et al. Myocardial strain analysis by 2-dimensional speckle tracking echocardiography improves diagnostics of coronary artery stenosis in stable angina pectoris. Circ Cardiovasc Imaging 2014;7:58–65. https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.000989
172. Smedsrud MK, Gravning J, Omland T, Eek C, Mørkrid L, Skulstad H, et al. Sensitive cardiac troponins and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in stable coronary artery disease: correlation with left ventricular function as assessed by myocardial strain. Int J Cardiovasc Imaging 2015;31:967–73. https://doi.org/10.1007/s10554-015-0646-6
173. Edwards NFA, Scalia GM, Shiino K, Sabapathy S, Anderson B, Chamberlain R, et al. Global myocardial work is superior to global longitudinal strain to predict significant coronary artery disease in patients with normal left ventricular function and wall motion. J Am Soc Echocardiogr 2019;32:947–57. https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.02.014
174. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. J Am Coll Cardiol 2009;54:1561–75. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.098
175. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2017;18:1301–10. https://doi.org/10.1093/ehjci/jex244
176. Steeds RP, Garbi M, Cardim N, Kasprzak JD, Sade E, Nihoyannopoulos P, et al. EACVI appropriateness criteria for the use of transthoracic echocardiography in adults: a report of literature and current practice review. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2017;18:1191–204. https://doi.org/10.1093/ehjci/jew333
177. Senior R, Becher H, Monaghan M, Agati L, Zamorano J, Vanoverschelde JL, et al. Clinical practice of contrast echocardiography: recommendation by the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) 2017. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2017;18:1205–1205af. https://doi.org/10.1093/ehjci/jex182
178. Greenwood JP, Ripley DP, Berry C, McCann GP, Plein S, Bucciarelli-Ducci C, et al. Effect of care guided by cardiovascular magnetic resonance, myocardial perfusion scintigraphy, or NICE guidelines on subsequent unnecessary angiography rates: the CE-MARC 2 randomized clinical trial. JAMA 2016;316:1051–60. https://doi.org/10.1001/jama.2016.12680
179. Motwani M, Swoboda PP, Plein S, Greenwood JP. Role of cardiovascular magnetic resonance in the management of patients with stable coronary artery disease. Heart 2018;104:888–94. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311658
180. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen E-L, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. N Engl J Med 2000;343:1445–53. https://doi.org/10.1056/NEJM200011163432003
181. Gómez-Revelles S, Rossello X, Díaz-Villanueva J, López-Lima I, Sciarresi E, Estofán M, et al. Prognostic value of a new semiquantitative score system for adenosine stress myocardial perfusion by CMR. Eur Radiol 2019;29:2263–71. https://doi.org/10.1007/s00330-018-5774-7
182. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR, Chaitman BR, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. Circulation 1994;90:2645–57. https://doi.org/10.1161/01.cir.90.6.2645
183. Daly C, Norrie J, Murdoch DL, Ford I, Dargie HJ, Fox K, et al. The value of routine noninvasive tests to predict clinical outcome in stable angina. Eur Heart J 2003;24:532–40. https://doi.org/10.1016/s0195-668x(02)00820-5
184. Vitarelli A, Tiukinhoy S, Di Luzio S, Zampino M, Gheorghiade M. The role of echocardiography in the diagnosis and management of heart failure. Heart Fail Rev 2003;8:181–9. https://doi.org/10.1023/a:1023001104207
185. Petersen SE, Khanji MY, Plein S, Lancellotti P, Bucciarelli-Ducci C. European Association of Cardiovascular Imaging expert consensus paper: a comprehensive review of cardiovascular magnetic resonance normal values of cardiac chamber size and aortic root in adults and recommendations for grading severity. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2019;20:1321–31. https://doi.org/10.1093/ehjci/jez232
186. Hoffmann R, von Bardeleben S, Kasprzak JD, Borges AC, ten Cate F, Firschke C, et al. Analysis of regional left ventricular function by cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, and unenhanced and contrast-enhanced echocardiography: a multicenter comparison of methods. J Am Coll Cardiol 2006;47:121–8. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.10.012
187. Williams MC, Hunter A, Shah ASV, Assi V, Lewis S, Smith J, et al. Use of coronary computed tomographic angiography to guide management of patients with coronary disease. J Am Coll Cardiol 2016;67:1759–68. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.026
188. Singh T, Bing R, Dweck MR, van Beek EJR, Mills NL, Williams MC, et al. Exercise electrocardiography and computed tomography coronary angiography for patients with suspected stable angina pectoris: a post hoc analysis of the randomized SCOT-HEART trial. JAMA Cardiol 2020;5:920–8. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1567
189. Zacharias K, Ahmed A, Shah BN, Gurunathan S, Young G, Acosta D, et al. Relative clinical and economic impact of exercise echocardiography vs. exercise electrocardiography, as first line investigation in patients without known coronary artery disease and new stable angina: a randomized prospective study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2017;18:195–202. https://doi.org/10.1093/ehjci/jew049
190. Shaw LJ, Mieres JH, Hendel RH, Boden WE, Gulati M, Veledar E, et al. Comparative effectiveness of exercise electrocardiography with or without myocardial perfusion single photon emission computed tomography in women with

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

suspected coronary artery disease: results from the What Is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women (WOMEN) trial. Circulation 2011;124:1239–49. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029660
191. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL, Bengtson JR, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. N Engl J Med 1991;325:849–53. https://doi.org/10.1056/NEJM199109193251204
192. Araki H, Koiwaya Y, Nakagaki O, Nakamura M. Diurnal distribution of ST-segment elevation and related arrhythmias in patients with variant angina: a study by ambulatory ECG monitoring. Circulation 1983;67:995–1000. https://doi.org/10.1161/01.cir.67.5. 995
193. Onaka H, Hirota Y, Shimada S, Kita Y, Sakai Y, Kawakami Y, et al. Clinical observation of spontaneous anginal attacks and multivessel spasm in variant angina pectoris with normal coronary arteries: evaluation by 24-hour 12-lead electrocardiography with computer analysis. J Am Coll Cardiol 1996;27:38–44. https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00423-8
194. Beijk MA, Vlastra WV, Delewi R, van de Hoef TP, Boekholdt SM, Sjauw KD, et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: a focus on vasospastic angina. Neth Heart J 2019;27:237–45. https://doi.org/10.1007/s12471-019-1232-7
195. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leesar MA, Ver Lee PN, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. J Am Coll Cardiol 2010;55:2816–21. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.096
196. Schuijf JD, Wijns W, Jukema JW, Atsma DE, de Roos A, Lamb HJ, et al. Relationship between noninvasive coronary angiography with multi-slice computed tomography and myocardial perfusion imaging. J Am Coll Cardiol 2006;48:2508–14. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.05.080
197. Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP, Coles B, Nikolakopoulou A, Jüni P, et al. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. BMJ 2018;360:k504. https://doi.org/10.1136/bmj.k504
198. Neglia D, Liga R, Gimelli A, Podlesnikar T, Cvijić M, Pontone G, et al. Use of cardiac imaging in chronic coronary syndromes: the EURECA Imaging registry. Eur Heart J 2023;44:142–58. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac640
199. Celeng C, Leiner T, Maurovich-Horvat P, Merkely B, de Jong P, Dankbaar JW, et al. Anatomical and functional computed tomography for diagnosing hemodynamically significant coronary artery disease: a meta-analysis. JACC Cardiovasc Imaging 2019;12:1316–25. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.07.022
200. Curzen N, Nicholas Z, Stuart B, Wilding S, Hill K, Shambrook J, et al. Fractional flow reserve derived from computed tomography coronary angiography in the assessment and management of stable chest pain: the FORECAST randomized trial. Eur Heart J 2021;42:3844–52. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab444
201. Mickley H, Veien KT, Gerke O, Lambrechtsen J, Rohold A, Steffensen FH, et al. Diagnostic and clinical value of FFR(CT) in stable chest pain patients with extensive coronary calcification: the FACC study. JACC Cardiovasc Imaging 2022;15:1046–58. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.12.010
202. Nørgaard BL, Terkelsen CJ, Mathiassen ON, Grove EL, Bøtker HE, Parner E, et al. Coronary CT angiographic and flow reserve-guided management of patients with stable ischemic heart disease. J Am Coll Cardiol 2018;72:2123–34. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.043
203. Pontone G, Weir-McCall JR, Baggiano A, Del Torto A, Fusini L, Guglielmo M, et al. Determinants of rejection rate for coronary CT angiography fractional flow reserve analysis. Radiology 2019;292:597–605. https://doi.org/10.1148/radiol.2019182673
204. Andreini D, Belmonte M, Penicka M, Van Hoe L, Mileva N, Paolisso P, et al. Impact of coronary CT image quality on the accuracy of the FFR(CT) planner. Eur Radiol 2023;34:2677–88. https://doi.org/10.1007/s00330-023-10228-8
205. Rochitte CE, George RT, Chen MY, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Miller JM, et al. Computed tomography angiography and perfusion to assess coronary artery stenosis causing perfusion defects by single photon emission computed tomography: the CORE320 study. Eur Heart J 2014;35:1120–30. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht488
206. Nous FMA, Geisler T, Kruk MBP, Alkadhi H, Kitagawa K, Vliegenthart R, et al. Dynamic myocardial perfusion CT for the detection of hemodynamically significant coronary artery disease. JACC Cardiovasc Imaging 2022;15:75–87. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.07.021
207. Rossi A, Merkus D, Klotz E, Mollet N, de Feyter PJ, Krestin GP. Stress myocardial perfusion: imaging with multidetector CT. Radiology 2014;270:25–46. https://doi.org/10.1148/radiol.13112739
208. Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE, Picard MH, Truong QA, Patel MR, et al. Prognostic value of noninvasive cardiovascular testing in patients with stable chest pain: insights from the PROMISE trial (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). Circulation 2017;135:2320–32. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024360
209. Adamson PD, Williams MC, Dweck MR, Mills NL, Boon NA, Daghem M, et al. Guiding therapy by coronary CT angiography improves outcomes in patients with stable chest pain. J Am Coll Cardiol 2019;74:2058–70. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.085
210. Williams MC, Moss AJ, Dweck M, Adamson PD, Alam S, Hunter A, et al. Coronary artery plaque characteristics associated with adverse outcomes in the SCOT-HEART study. J Am Coll Cardiol 2019;73:291–301. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.066
211. Foy AJ, Dhruva SS, Peterson B, Mandrola JM, Morgan DJ, Redberg RF. Coronary computed tomography angiography vs functional stress testing for patients with suspected coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA Intern Med 2017;177:1623–31. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.4772
212. SCOT-HEART Investigators. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. Lancet 2015;385:2383–91. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60291-4
213. Cury RC, Leipsic J, Abbara S, Achenbach S, Berman D, Bittencourt M, et al. CAD-RADS 2.0—2022 Coronary Artery Disease—Reporting and Data System an expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Cardiology (ACC), the American College of Radiology (ACR) and the North America Society of Cardiovascular Imaging (NASCI). J Cardiovasc Comput Tomogr 2022;16:536–57. https://doi.org/10.1016/j.jcct. 2022.07.002
214. Meijboom WB, Meijs MF, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CAG, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. J Am Coll Cardiol 2008;52:2135–44. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.058
215. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. N Engl J Med 2008;359:2324–36. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806576
216. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. J Am Coll Cardiol 2008;52:1724–32. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.031
217. Min JK, Koduru S, Dunning AM, Cole JH, Hines JL, Greenwell D, et al. Coronary CT angiography versus myocardial perfusion imaging for near-term quality of life, cost and radiation exposure: a prospective multicenter randomized pilot trial. J Cardiovasc Comput Tomogr 2012;6:274–83. https://doi.org/10.1016/j.jcct.2012.06.002
218. Douglas PS, Pontone G, Hlatky MA, Patel MR, Norgaard BL, Byrne RA, et al. Clinical outcomes of fractional flow reserve by computed tomographic angiography-guided diagnostic strategies vs. usual care in patients with suspected coronary artery disease: the prospective longitudinal trial of FFRCT: outcome and resource impacts study. Eur Heart J 2015;36:3359–67. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv444
219. Dewey M, Rief M, Martus P, Kendziora B, Feger S, Dreger H, et al. Evaluation of computed tomography in patients with atypical angina or chest pain clinically referred for invasive coronary angiography: randomised controlled trial. BMJ 2016;355:i5441. https://doi.org/10.1136/bmj.i5441
220. Chang HJ, Lin FY, Gebow D, An HY, Andreini D, Bathina R, et al. Selective referral using CCTA versus direct referral for individuals referred to invasive coronary angiography for suspected CAD: a randomized, controlled, open-label trial. JACC Cardiovasc Imaging 2019;12:1303–12. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.09.018
221. Sharma A, Coles A, Sekaran NK, Pagidipati NJ, Lu MT, Mark DB, et al. Stress testing versus CT angiography in patients with diabetes and suspected coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2019;73:893–902. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.056
222. The Discharge Trial Group; Maurovich-Horvat P, Bosserdt M, Kofoed KF, Rieckmann N, Benedek T, et al. CT or invasive coronary angiography in stable chest pain. N Engl J Med 2022;386:1591–602. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2200963
223. Smulders MW, Jaarsma C, Nelemans PJ, Bekkers SCAM, Bucerius J, Leiner T, et al. Comparison of the prognostic value of negative non-invasive cardiac investigations in patients with suspected or known coronary artery disease-a meta-analysis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2017;18:980–7. https://doi.org/10.1093/ehjci/jex014
224. Picano E, Mathias W Jr, Pingitore A, Bigi R, Previtali M. Safety and tolerability of dobutamine-atropine stress echocardiography: a prospective, multicentre study. Echo Dobutamine International Cooperative Study Group. Lancet 1994;344:1190–2. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)90508-8
225. Varga A, Garcia MA, Picano E. Safety of stress echocardiography (from the International Stress Echo Complication Registry). Am J Cardiol 2006;98:541–3. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.02.064
226. Lorenzoni V, Bellelli S, Caselli C, Knuuti J, Underwood SR, Neglia D, et al. Cost-effectiveness analysis of stand-alone or combined non-invasive imaging tests for the diagnosis of stable coronary artery disease: results from the EVINCI study. Eur J Health Econ 2019;20:1437–49. https://doi.org/10.1007/s10198-019-01096-5
227. Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, Chen MH, Marshall JE, Porter TR, et al. Guidelines for performance, interpretation, and application of stress echocardiography in ischemic heart disease: from the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2020;33:1–41.e8. https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.07.001
228. Marwick TH. Stress echocardiography. Heart 2003;89:113–8. https://doi.org/10.1136/heart.89.1.113
229. Plana JC, Mikati IA, Dokainish H, Lakkis N, Abukhalil J, Davis R, et al. A randomized cross-over study for evaluation of the effect of image optimization with contrast on the diagnostic accuracy of dobutamine echocardiogra-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

phy in coronary artery disease The OPTIMIZE Trial. JACC Cardiovasc Imaging 2008;1:145–52. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2007.10.014
230. Qian L, Xie F, Xu D, Porter TR. Long-term prognostic value of stress myocardial perfusion echocardiography in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2021;22:553–62. https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa026
231. Abdelmoneim SS, Dhoble A, Bernier M, Erwin PJ, Korosoglou G, Senior R, et al. Quantitative myocardial contrast echocardiography during pharmacological stress for diagnosis of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy studies. Eur J Echocardiogr 2009;10:813–25. https://doi.org/10.1093/ejechocard/jep084
232. Porter TR, Smith LM, Wu J, Thomas D, Haas JT, Mathers DH, et al. Patient outcome following 2 different stress imaging approaches: a prospective randomized comparison. J Am Coll Cardiol 2013;61:2446–55. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.019
233. Rinkevich D, Belcik T, Gupta NC, Cannard E, Alkayed NJ, Kaul S. Coronary autoregulation is abnormal in syndrome X: insights using myocardial contrast echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2013;26:290–6. https://doi.org/10.1016/j.echo.2012.12.008
234. Kutty S, Bisselou Moukagna KS, Craft M, Shostrom V, Xie F, Porter TR. Clinical outcome of patients with inducible capillary blood flow abnormalities during demand stress in the presence or absence of angiographic coronary disease. Circ Cardiovasc Imaging 2018;11:e007483. https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.117.007483
235. Taqui S, Ferencik M, Davidson BP, Belcik JT, Moccetti F, Layoun M, et al. Coronary microvascular dysfunction by myocardial contrast echocardiography in nonelderly patients referred for computed tomographic coronary angiography. J Am Soc Echocardiogr 2019;32:817–25. https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.03.001
236. Porter TR, Mulvagh SL, Abdelmoneim SS, Becher H, Belcik JT, Bierig M, et al. Clinical applications of ultrasonic enhancing agents in echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines update. J Am Soc Echocardiogr 2018;31:241–74. https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.11.013
237. Hu C, Feng Y, Huang P, Jin J. Adverse reactions after the use of SonoVue contrast agent: characteristics and nursing care experience. Medicine 2019;98:e17745. https://doi.org/10.1097/md.0000000000017745
238. Ciampi Q, Zagatina A, Cortigiani L, Gaibazzi N, Borguezan Daros C, Zhuravskaya N, et al. Functional, anatomical, and prognostic correlates of coronary flow velocity reserve during stress echocardiography. J Am Coll Cardiol 2019;74:2278–91. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1046
239. Ahmadvazir S, Shah BN, Zacharias K, Senior R. Incremental prognostic value of stress echocardiography with carotid ultrasound for suspected CAD. JACC Cardiovasc Imaging 2018;11:173–80. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.12.020
240. Ahmadvazir S, Pradhan J, Khattar RS, Senior R. Long-term prognostic value of simultaneous assessment of atherosclerosis and ischemia in patients with suspected angina: implications for routine use of carotid ultrasound during stress echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2020;33:559–69. https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.11.019
241. Fleischmann KE, Hunink MG, Kuntz KM, Douglas PS. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. JAMA 1998;280:913–20. https://doi.org/10.1001/jama.280.10.913
242. Marwick TH, Case C, Vasey C, Allen S, Short L, Thomas JD. Prediction of mortality by exercise echocardiography: a strategy for combination with the Duke treadmill score. Circulation 2001;103:2566–71. https://doi.org/10.1161/01.cir.103.21.2566
243. Shaw LJ, Vasey C, Sawada S, Rimmerman C, Marwick TH. Impact of gender on risk stratification by exercise and dobutamine stress echocardiography: long-term mortality in 4234 women and 6898 men. Eur Heart J 2005;26:447–56. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi102
244. Gurunathan S, Zacharias K, Akhtar M, Ahmed A, Mehta V, Karogiannis N, et al. Cost-effectiveness of a management strategy based on exercise echocardiography versus exercise electrocardiography in patients presenting with suspected angina during long term follow up: a randomized study. Int J Cardiol 2018;259:1–7. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.01.112
245. Vamvakidou A, Danylenko O, Pradhan J, Kelshiker M, Jones T, Whiteside D, et al. Relative clinical value of coronary computed tomography and stress echocardiography-guided management of stable chest pain patients: a propensity-matched analysis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2020;22:1473–81. https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa303
246. Woodward W, Dockerill C, McCourt A, Upton R, O'Driscoll J, Balkhausen K, et al. Real-world performance and accuracy of stress echocardiography: the EVAREST observational multi-centre study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2022;23:689–98. https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab092
247. Senior R, Andersson O, Caidahl K, Carlens P, Herregods MC, Jenni R, et al. Enhanced left ventricular endocardial border delineation with an intravenous injection of SonoVue, a new echocardiographic contrast agent: a European multicenter study. Echocardiography 2000;17:705–11. https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2000. tb01223.x
248. Edvardsen T, Asch FM, Davidson B, Delgado V, DeMaria A, Dilsizian V, et al. Non-invasive imaging in coronary syndromes: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography, in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2022;23:e6–33. https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab244
249. Tsutsui JM, Elhendy A, Anderson JR, Xie F, McGrain AC, Porter TR. Prognostic value of dobutamine stress myocardial contrast perfusion echocardiography. Circulation 2005;112:1444–50. https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.537134
250. Jeetley P, Hickman M, Kamp O, Lang RM, Thomas JD, Vannan MA, et al. Myocardial contrast echocardiography for the detection of coronary artery stenosis: a prospective multicenter study in comparison with single-photon emission computed tomography. J Am Coll Cardiol 2006;47:141–5. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.08.054
251. Dolan MS, Gala SS, Dodla S, Abdelmoneim SS, Xie F, Cloutier D, et al. Safety and efficacy of commercially available ultrasound contrast agents for rest and stress echocardiography a multicenter experience. J Am Coll Cardiol 2009;53:32–8. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.066
252. Gaibazzi N, Reverberi C, Lorenzoni V, Molinaro S, Porter TR. Prognostic value of high-dose dipyridamole stress myocardial contrast perfusion echocardiography. Circulation 2012;126:1217–24. https://doi.org/10.1161/circulationaha.112.110031
253. Gaibazzi N, Rigo F, Lorenzoni V, Molinaro S, Bartolomucci F, Reverberi C, et al. Comparative prediction of cardiac events by wall motion, wall motion plus coronary flow reserve, or myocardial perfusion analysis: a multicenter study of contrast stress echocardiography. JACC Cardiovasc Imaging 2013;6:1–12. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.08.009
254. Senior R, Moreo A, Gaibazzi N, Agati L, Tiemann K, Shivalkar B, et al. Comparison of sulfur hexafluoride microbubble (SonoVue)-enhanced myocardial contrast echocardiography with gated single-photon emission computed tomography for detection of significant coronary artery disease: a large European multicenter study. J Am Coll Cardiol 2013;62:1353–61. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.082
255. Schroder J, Prescott E. Doppler echocardiography assessment of coronary microvascular function in patients with angina and no obstructive coronary artery disease. Front Cardiovasc Med 2021;8:723542. https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.723542
256. Yang Z, Zheng H, Zhou T, Yang L-F, Hu X-F, Peng Z-H, et al. Diagnostic performance of myocardial perfusion imaging with SPECT, CT and MR compared to fractional flow reserve as reference standard. Int J Cardiol 2015;190:103–5. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.04.091
257. Takx RA, Blomberg BA, El Aidi H, Habets J, de Jong PA, Nagel E, et al. Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging compared to invasive coronary angiography with fractional flow reserve meta-analysis. Circ Cardiovasc Imaging 2015;8:e002666. https://doi.org/10.1161/circimaging.114.002666
258. Dai N, Zhang X, Zhang Y, Hou L, Li W, Fan B, et al. Enhanced diagnostic utility achieved by myocardial blood analysis: a meta-analysis of noninvasive cardiac imaging in the detection of functional coronary artery disease. Int J Cardiol 2016;221:665–73. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.031
259. Mowatt G, Brazzelli M, Gemmell H, Hillis GS, Metcalfe M, Vale L, et al. Systematic review of the prognostic effectiveness of SPECT myocardial perfusion scintigraphy in patients with suspected or known coronary artery disease and following myocardial infarction. Nucl Med Commun 2005;26:217–29. https://doi.org/10.1097/00006231-200503000-00006
260. Cantoni V, Green R, Acampa W, Zampella E, Assante R, Nappi C, et al. Diagnostic performance of myocardial perfusion imaging with conventional and CZT single-photon emission computed tomography in detecting coronary artery disease: a meta-analysis. J Nucl Cardiol 2021;28:698–715. https://doi.org/10.1007/s12350-019-01747-3
261. Panjer M, Dobrolinska M, Wagenaar NRL, Slart R. Diagnostic accuracy of dynamic CZT-SPECT in coronary artery disease. A systematic review and meta-analysis. J Nucl Cardiol 2022;29:1686–97. https://doi.org/10.1007/s12350-021-02721-8
262. Juárez-Orozco LE, Tio RA, Alexanderson E, Dweck M, Vliegenthart R, El Moumni M, et al. Quantitative myocardial perfusion evaluation with positron emission tomography and the risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease: a systematic review of prognostic studies. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2018;19:1179–87. https://doi.org/10.1093/ehjci/jex331
263. Green R, Cantoni V, Acampa W, Assante R, Zampella E, Nappi C, et al. Prognostic value of coronary flow reserve in patients with suspected or known coronary artery disease referred to PET myocardial perfusion imaging: a meta-analysis. J Nucl Cardiol 2021;28:904–18. https://doi.org/10.1007/s12350-019-02000-7
264. Groepenhoff F, Klaassen RGM, Valstar GB, Bots SH, Onland-Moret NC, Den Ruijter HM, et al. Evaluation of non-invasive imaging parameters in coronary microvascular disease: a systematic review. BMC Med Imaging 2021;21:5. https://doi.org/10.1186/s12880-020-00535-7
265. Yang K, Yu SQ, Lu MJ, Zhao SH. Comparison of diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging for detecting hemodynamically significant coronary artery disease between cardiac magnetic resonance and nuclear medical imaging: a meta-analysis. Int J Cardiol 2019;293:278–85. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.06.054
266. Mc Ardle BA, Dowsley TF, deKemp RA, Wells GA, Beanlands RS. Does rubidium-82 PET have superior accuracy to SPECT perfusion imaging for the diagnosis of obstructive coronary disease?: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2012;60:1828–37. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.038
267. Parker MW, Iskandar A, Limone B, Perugini A, Kim H, Jones C, et al. Diagnostic accuracy of cardiac positron emission tomography versus single

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

photon emission computed tomography for coronary artery disease: a bivariate meta-analysis. Circ Cardiovasc Imaging 2012;5:700–7. https://doi.org/10.1161/circimaging.112.978270
268. Danad I, Raijmakers PG, Driessen RS, Leipsic J, Raju R, Naoum C, et al. Comparison of coronary CT angiography, SPECT, PET, and hybrid imaging for diagnosis of ischemic heart disease determined by fractional flow reserve. JAMA Cardiol 2017;2:1100–7. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.2471
269. Rasmussen LD, Winther S, Eftekhari A, Karim SR, Westra J, Isaksen C, et al. Second-line myocardial perfusion imaging to detect obstructive stenosis: head-to-head comparison of CMR and PET. JACC Cardiovasc Imaging 2023;16:642–55. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.11.015
270. Patel KK, Al Badarin F, Chan PS, Spertus JA, Courter S, Kennedy KF, et al. Randomized comparison of clinical effectiveness of pharmacologic SPECT and PET MPI in symptomatic CAD patients. JACC Cardiovasc Imaging 2019;12:1821–31. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.04.020
271. Patel KK, Spertus JA, Chan PS, Sperry BW, Al Badarin F, Kennedy KF, et al. Myocardial blood flow reserve assessed by positron emission tomography myocardial perfusion imaging identifies patients with a survival benefit from early revascularization. Eur Heart J 2020;41:759–68. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz389
272. van Dijk R, van Assen M, Vliegenthart R, de Bock GH, van der Harst P, Oudkerk M. Diagnostic performance of semi-quantitative and quantitative stress CMR perfusion analysis: a meta-analysis. J Cardiovasc Magn Reson 2017;19:92. https://doi.org/10.1186/s12968-017-0393-z
273. Gargiulo P, Dellegrottaglie S, Bruzzese D, Savarese G, Scala O, Ruggiero D, et al. The prognostic value of normal stress cardiac magnetic resonance in patients with known or suspected coronary artery disease: a meta-analysis. Circ Cardiovasc Imaging 2013;6:574–82. https://doi.org/10.1161/circimaging.113.000035
274. Iwata K, Nakagawa S, Ogasawara K. The prognostic value of normal stress cardiovascular magnetic resonance imaging. J Comput Assist Tomogr 2014;38:36–43. https://doi.org/10.1097/RCT.0b013e3182a474a0
275. Ricci F, Khanji MY, Bisaccia G, Cipriani A, Di Cesare A, Ceriello L, et al. Diagnostic and prognostic value of stress cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA Cardiol 2023;8:662–73. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.1290
276. Nagel E, Greenwood JP, McCann GP, Bettencourt N, Shah AM, Hussain ST, et al. Magnetic resonance perfusion or fractional flow reserve in coronary disease. N Engl J Med 2019;380:2418–28. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716734
277. Nagel E, Lehmkuhl HB, Bocksch W, Klein C, Vogel U, Frantz E, et al. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. Circulation 1999;99:763–70. https://doi.org/10.1161/01.cir.99.6.763
278. Ripley DP, Motwani M, Brown JM, Nixon J, Everett CC, Bijsterveld P, et al. Individual component analysis of the multi-parametric cardiovascular magnetic resonance protocol in the CE-MARC trial. J Cardiovasc Magn Reson 2015;17:59. https://doi.org/10.1186/s12968-015-0169-2
279. Di Leo G, Fisci E, Secchi F, Alì M, Ambrogi F, Sconfienza LM, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance angiography for detection of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. Eur Radiol 2016;26:3706–18. https://doi.org/10.1007/s00330-015-4134-0
280. Feger S, Rief M, Zimmermann E, Richter F, Roehle R, Dewey M, et al. Patient satisfaction with coronary CT angiography, myocardial CT perfusion, myocardial perfusion MRI, SPECT myocardial perfusion imaging and conventional coronary angiography. Eur Radiol 2015;25:2115–24. https://doi.org/10.1007/s00330-015-3604-8
281. Shaw LJ, Weintraub WS, Maron DJ, Hartigan PM, Hachamovitch R, Min JK, et al. Baseline stress myocardial perfusion imaging results and outcomes in patients with stable ischemic heart disease randomized to optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention. Am Heart J 2012;164:243–50. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.05.018
282. Dorbala S, Di Carli MF, Beanlands RS, Merhige ME, Williams BA, Veledar E, et al. Prognostic value of stress myocardial perfusion positron emission tomography: results from a multicenter observational registry. J Am Coll Cardiol 2013;61:176–84. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.043
283. Kay J, Dorbala S, Goyal A, Fazel R, Di Carli MF, Einstein AJ, et al. Influence of sex on risk stratification with stress myocardial perfusion Rb-82 positron emission tomography: results from the PET (Positron Emission Tomography) Prognosis Multicenter Registry. J Am Coll Cardiol 2013;62:1866–76. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.06.017
284. Uretsky S, Rozanski A. Long-term outcomes following a normal stress myocardial perfusion scan. J Nucl Cardiol 2013;20:715–8. https://doi.org/10.1007/s12350-013-9769-0
285. Rozanski A, Gransar H, Min JK, Hayes SW, Friedman JD, Thomson LEJ, et al. Long-term mortality following normal exercise myocardial perfusion SPECT according to coronary disease risk factors. J Nucl Cardiol 2014;21:341–50. https://doi.org/10.1007/s12350- 013-9830-z
286. Zellweger MJ, Fahrni G, Ritter M, Jeger RV, Wild D, Buser P, et al. Prognostic value of "routine" cardiac stress imaging 5 years after percutaneous coronary intervention: the prospective long-term observational BASKET (Basel Stent Kosteneffektivitats Trial) LATE IMAGING study. JACC Cardiovasc Interv 2014;7:615–21. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.01.161
287. Patel KK, Spertus JA, Arnold SV, Chan PS, Kennedy KF, Jones PG, et al. Ischemia on PET MPI may identify patients with improvement in angina and health status post-revascularization. J Am Coll Cardiol 2019;74:1734–6. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.06.074
288. Bom MJ, van Diemen PA, Driessen RS, Everaars H, Schumacher SP, Wijmenga J-T, et al. Prognostic value of [15O]H2O positron emission tomography-derived global and regional myocardial perfusion. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2020;21:777–86. https://doi.org/10.1093/ehjci/jez258
289. Schepis T, Gaemperli O, Koepfli P, Namdar M, Valenta I, Scheffel H, et al. Added value of coronary artery calcium score as an adjunct to gated SPECT for the evaluation of coronary artery disease in an intermediate-risk population. J Nucl Med 2007;48:1424–30. https://doi.org/10.2967/jnumed.107.040758
290. Schenker MP, Dorbala S, Hong EC, Rybicki FJ, Hachamovitch R, Kwong RY, et al. Interrelation of coronary calcification, myocardial ischemia, and outcomes in patients with intermediate likelihood of coronary artery disease: a combined positron emission tomography/computed tomography study. Circulation 2008;117:1693–700. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.717512
291. Chang SM, Nabi F, Xu J, Peterson LE, Achari A, Pratt CM, et al. The coronary artery calcium score and stress myocardial perfusion imaging provide independent and complementary prediction of cardiac risk. J Am Coll Cardiol 2009;54:1872–82. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.05.071
292. Ghadri JR, Pazhenkottil AP, Nkoulou RN, Goetti R, Buechel RR, Husmann L, et al. Very high coronary calcium score unmasks obstructive coronary artery disease in patients with normal SPECT MPI. Heart 2011;97:998–1003. https://doi.org/10.1136/hrt.2010.217281
293. Brodov Y, Gransar H, Dey D, Shalev A, Germano G, Friedman JD, et al. Combined quantitative assessment of myocardial perfusion and coronary artery calcium score by hybrid 82Rb PET/CT improves detection of coronary artery disease. J Nucl Med 2015;56:1345–50. https://doi.org/10.2967/jnumed.114.153429
294. Hamon M, Fau G, Nee G, Ehtisham J, Morello R, Hamon M. Meta-analysis of the diagnostic performance of stress perfusion cardiovascular magnetic resonance for detection of coronary artery disease. J Cardiovasc Magn Reson 2010;12:29. https://doi.org/10.1186/1532-429X-12-29
295. Jiang B, Cai W, Lv X, Liu H. Diagnostic performance and clinical utility of myocardial perfusion MRI for coronary artery disease with fractional flow reserve as the standard reference: a meta-analysis. Heart Lung Circ 2016;25:1031–8. https://doi.org/10.1016/j.hlc.2016.02.018
296. Heitner JF, Kim RJ, Kim HW, Klem I, Shah DJ, Debs D, et al. Prognostic value of vasodilator stress cardiac magnetic resonance imaging: a multicenter study with 48 000 patient-years of follow-up. JAMA Cardiol 2019;4:256–64. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.0035
297. Arai AE, Schulz-Menger J, Shah DJ, Han Y, Bandettini WP, Abraham A, et al. Stress perfusion cardiac magnetic resonance vs SPECT imaging for detection of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2023;82:1828–38. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.08.046
298. Ford TJ, Stanley B, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkins S, et al. Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina: the CorMicA trial. J Am Coll Cardiol 2018;72:2841–55. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.006
299. Mileva N, Nagumo S, Mizukami T, Sonck J, Berry C, Gallinoro E, et al. Prevalence of coronary microvascular disease and coronary vasospasm in patients with nonobstructive coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc 2022;11:e023207. https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023207
300. Brainin P, Frestad D, Prescott E. The prognostic value of coronary endothelial and microvascular dysfunction in subjects with normal or non-obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol 2018;254:1–9. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.10.052
301. Gdowski MA, Murthy VL, Doering M, Monroy-Gonzalez AG, Slart R, Brown DL. Association of isolated coronary microvascular dysfunction with mortality and major adverse cardiac events: a systematic review and meta-analysis of aggregate data. J Am Heart Assoc 2020;9:e014954. https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014954
302. Hozumi T, Yoshida K, Ogata Y, Akasaka T, Asami Y, Takagi T, et al. Noninvasive assessment of significant left anterior descending coronary artery stenosis by coronary flow velocity reserve with transthoracic color Doppler echocardiography. Circulation 1998;97:1557–62. https://doi.org/10.1161/01.CIR.97.16.1557
303. Sicari R, Rigo F, Cortigiani L, Gherardi S, Galderisi M, Picano E. Additive prognostic value of coronary flow reserve in patients with chest pain syndrome and normal or near-normal coronary arteries. Am J Cardiol 2009;103:626–31. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.10.033
304. Taqueti VR, Everett BM, Murthy VL, Gaber M, Foster CR, Hainer J, et al. Interaction of impaired coronary flow reserve and cardiomyocyte injury on adverse cardiovascular outcomes in patients without overt coronary artery disease. Circulation 2015;131:528–35. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009716
305. Michelsen MM, Mygind ND, Pena A, Olsen RH, Christensen TE, Ghotbi AA, et al. Transthoracic Doppler echocardiography compared with positron emission tomography for assessment of coronary microvascular dysfunction: the iPOWER study. Int J Cardiol 2017;228:435–43. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.004
306. Cortigiani L, Ciampi Q, Lombardo A, Rigo F, Bovenzi F, Picano E, et al. Age- and gender-specific prognostic cutoff values of coronary flow velocity reserve in

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

vasodilator stress echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2019;32:1307–17. https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.05.020
307. Everaars H, de Waard GA, Driessen RS, Danad I, van de Ven PM, Raijmakers PG, et al. Doppler flow velocity and thermodilution to assess coronary flow reserve: a head-to-head comparison with [15O]H2O PET. JACC Cardiovasc Interv 2018;11:2044–54. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.07.011
308. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van 't Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. N Engl J Med 2009;360:213–24. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807611
309. Curzen N, Rana O, Nicholas Z, Golledge P, Zaman A, Oldroyd K, et al. Does routine pressure wire assessment influence management strategy at coronary angiography for diagnosis of chest pain? The RIPCORD study. Circ Cardiovasc Interv 2014;7:248–55. https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000978
310. Davies JE, Sen S, Dehbi HM, Al-Lamee R, Petraco R, Nijjer SS, et al. Use of the instantaneous wave-free ratio or fractional flow reserve in PCI. N Engl J Med 2017;376:1824–34. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700445
311. Gotberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L, et al. Instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve to guide PCI. N Engl J Med 2017;376:1813–23. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1616540
312. Faria D, Hennessey B, Shabbir A, Mejía-Rentería H, Wang L, Lee JM, et al. Functional coronary angiography for the assessment of the epicardial vessels and the microcirculation. EuroIntervention 2023;19:203–21. https://doi.org/10.4244/EIJ-D-22-00969
313. Van Belle E, Rioufol G, Pouillot C, Cuisset T, Bougrini K, Teiger E, et al. Outcome impact of coronary revascularization strategy reclassification with fractional flow reserve at time of diagnostic angiography: insights from a large French multicenter fractional flow reserve registry. Circulation 2014;129:173–85. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006646
314. Lopes RD, Alexander KP, Stevens SR, Reynolds HR, Stone GW, Piña IL, et al. Initial invasive versus conservative management of stable ischemic heart disease in patients with a history of heart failure or left ventricular dysfunction. Circulation 2020;142:1725–35. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050304
315. Rozanski A, Miller RJH, Gransar H, Han D, Slomka P, Dey D, et al. Benefit of early revascularization based on inducible ischemia and left ventricular ejection fraction. J Am Coll Cardiol 2022;80:202–15. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.04.052
316. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2019;40:87–165. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394
317. Reynolds HR, Shaw LJ, Min JK, Page CB, Berman DS, Chaitman BR, et al. Outcomes in the ISCHEMIA trial based on coronary artery disease and ischemia severity. Circulation 2021;144:1024–38. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049755
318. Johnson NP, Toth GG, Lai D, Zhu H, Açar G, Agostoni P, et al. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. J Am Coll Cardiol 2014;64:1641–54. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.07.973
319. Barbato E, Toth GG, Johnson NP, Pijls NHJ, Fearon WF, Tonino PAL, et al. A prospective natural history study of coronary atherosclerosis using fractional flow reserve. J Am Coll Cardiol 2016;68:2247–55. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.055
320. Ciccarelli G, Barbato E, Toth GG, Gahl B, Xaplanteris P, Fournier S, et al. Angiography versus hemodynamics to predict the natural history of coronary stenoses. Circulation 2018;137:1475–85. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028782
321. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, Barbato E, Tonino P, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. N Engl J Med 2014;371:1208–17. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408758
322. Van Belle E, Baptista SB, Raposo L, Henderson J, Rioufol G, Santos L, et al. Impact of routine fractional flow reserve on management decision and 1-year clinical outcome of patients with acute coronary syndromes: PRIME-FFR (Insights from the POST-IT [Portuguese Study on the Evaluation of FFR-Guided Treatment of Coronary Disease] and R3F [French FFR Registry] integrated multicenter registries—implementation of FFR [Fractional Flow Reserve] in routine practice). Circ Cardiovasc Interv 2017;10:e004296. https://doi.org/10.1161/circinterventions.116.004296
323. Escaned J, Ryan N, Mejía-Rentería H, Cook CM, Dehbi H-M, Alegria-Barrero E, et al. Safety of the deferral of coronary revascularization on the basis of instantaneous wavefree ratio and fractional flow reserve measurements in stable coronary artery disease and acute coronary syndromes. JACC Cardiovasc Interv 2018;11:1437–49. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.05.029
324. Elguindy M, Stables R, Nicholas Z, Kemp I, Curzen N. Design and rationale of the RIPCORD 2 Trial (does routine pressure wire assessment influence management strategy at coronary angiography for diagnosis of chest pain?): a randomized controlled trial to compare routine pressure wire assessment with conventional angiography in the management of patients with coronary artery disease. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2018;11:e004191. https://doi.org/10.1161/circoutcomes.117.004191
325. Xu B, Tu S, Song L, Jin Z, Yu B, Fu G, et al. Angiographic quantitative flow ratio-guided coronary intervention (FAVOR III China): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. Lancet 2021;398:2149–59. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02248-0
326. Fearon WF, Zimmermann FM, De Bruyne B, Piroth Z, van Straten AHM, Szekely L, et al. Fractional flow reserve-guided PCI as compared with coronary bypass surgery. N Engl J Med 2022;386:128–37. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112299
327. Gargiulo G, Giacoppo D, Jolly SS, Cairns J, Le May M, Bernat I, et al. Effects on mortality and major bleeding of radial versus femoral artery access for coronary angiography or percutaneous coronary intervention: meta-analysis of individual patient data from 7 multicenter randomized clinical trials. Circulation 2022;146:1329–43. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061527
328. Ferrante G, Rao SV, Juni P, Da Costa BR, Reimers B, Condorelli G, et al. Radial versus femoral access for coronary interventions across the entire spectrum of patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized trials. JACC Cardiovasc Interv 2016;9:1419–34. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.04.014
329. Kolkailah AA, Alreshq RS, Muhammed AM, Zahran ME, Anas El-Wegoud M, Nabhan AF. Transradial versus transfemoral approach for diagnostic coronary angiography and percutaneous coronary intervention in people with coronary artery disease. Cochrane Database Syst Rev 2018;4:CD012318. https://doi.org/10.1002/14651858.CD012318.pub2
330. Chiarito M, Cao D, Nicolas J, Roumeliotis A, Power D, Chandiramani R, et al. Radial versus femoral access for coronary interventions: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. Catheter Cardiovasc Interv 2021;97:1387–96. https://doi.org/10.1002/ccd.29486
331. Hamilos M, Muller O, Cuisset T, Ntalianis A, Chlouverakis G, Sarno G, et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis. Circulation 2009;120:1505–12. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.850073
332. Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, van Nunen LX, Escaned J, Albertsson P, et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. Eur Heart J 2015;36:3182–8. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv452
333. Warisawa T, Cook CM, Rajkumar C, Howard JP, Seligman H, Ahmad Y, et al. Safety of revascularization deferral of left main stenosis based on instantaneous wave-free ratio evaluation. JACC Cardiovasc Interv 2020;13:1655–64. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.02.035
334. Mallidi J, Atreya AR, Cook J, Garb J, Jeremias A, Klein LW, et al. Long-term outcomes following fractional flow reserve-guided treatment of angiographically ambiguous left main coronary artery disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. Catheter Cardiovasc Interv 2015;86:12–8. https://doi.org/10.1002/ccd.25894
335. Modi BN, van de Hoef TP, Piek JJ, Perera D. Physiological assessment of left main coronary artery disease. EuroIntervention 2017;13:820–7. https://doi.org/10.4244/eij-d-17-00135
336. Cerrato E, Echavarria-Pinto M, D'Ascenzo F, Gonzalo N, Quadri G, Quirós A, et al. Safety of intermediate left main stenosis revascularization deferral based on fractional flow reserve and intravascular ultrasound: a systematic review and meta-regression including 908 deferred left main stenosis from 12 studies. Int J Cardiol 2018;271:42–8. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.04.032
337. Stone GW, Christiansen EH, Ali ZA, Andreasen LN, Maehara A, Ahmad Y, et al. Intravascular imaging-guided coronary drug-eluting stent implantation: an updated network meta-analysis. Lancet 2024;403:824–37. https://doi.org/10.1016/S0140- 6736(23)02454-6
338. Park S-J, Kang S-J, Ahn J-M, Shim EB, Kim Y-T, Yun S-C, et al. Visual-functional mismatch between coronary angiography and fractional flow reserve. JACC Cardiovasc Interv 2012;5:1029–36. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2012.07.007
339. Toth G, Hamilos M, Pyxaras S, Mangiacapra F, Nelis O, De Vroey F, et al. Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve discordances in 4000 coronary stenoses. Eur Heart J 2014;35:2831–8. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu094
340. Baptista SB, Raposo L, Santos L, Ramos R, Calé R, Jorge E, et al. Impact of routine fractional flow reserve evaluation during coronary angiography on management strategy and clinical outcome: one-year results of the POST-IT. Circ Cardiovasc Interv 2016;9:e003288. https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003288
341. Van Belle E, Gil R, Klauss V, Balghith M, Meuwissen M, Clerc J, et al. Impact of routine invasive physiology at time of angiography in patients with multivessel coronary artery disease on reclassification of revascularization strategy: results from the DEFINE REAL study. JACC Cardiovasc Interv 2018;11:354–65. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.11.030
342. Van Belle E, Dupouy P, Rioufol G. Routine fractional flow reserve combined to diagnostic coronary angiography as a one-stop procedure: episode 3. Circ Cardiovasc Interv 2016;9:e004137. https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004137
343. Eftekhari A, Holck EN, Westra J, Olsen NT, Bruun NH, Jensen LO, et al. Instantaneous wave free ratio vs. fractional flow reserve and 5-year mortality: iFR SWEDEHEART and DEFINE FLAIR. Eur Heart J 2023;44:4376–84. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad582
344. Berry C, McClure JD, Oldroyd KG. Coronary revascularization guided by instantaneous wave-free ratio compared to fractional flow reserve: pooled 5-year mortality in the DEFINE-FLAIR and iFR-SWEDEHEART trials. Eur Heart J 2023;44:4388–90. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad552
345. Berntorp K, Rylance R, Yndigegn T, Koul S, Fröbert O, Christiansen EH, et al. Clinical outcome of revascularization deferral with instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve: a 5-year follow-up substudy from the iFR-SWE-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

DEHEART Trial. J Am Heart Assoc 2023;12:e028423. https://doi.org/10.1161/jaha.122.028423
346. Rioufol G, Derimay F, Roubille F, Perret T, Motreff P, Angoulvant D, et al. Fractional flow reserve to guide treatment of patients with multivessel coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2021;78:1875–85. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.061
347. Stables RH, Mullen LJ, Elguindy M, Nicholas Z, Aboul-Enien YH, Kemp I, et al. Routine pressure wire assessment versus conventional angiography in the management of patients with coronary artery disease: the RIPCORD 2 trial. Circulation 2022;146:687–98. https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.057793
348. Nijjer SS, Sen S, Petraco R, Escaned J, Echavarria-Pinto M, Broyd C, et al. Pre-angioplasty instantaneous wave-free ratio pullback provides virtual intervention and predicts hemodynamic outcome for serial lesions and diffuse coronary artery disease. JACC Cardiovasc Interv 2014;7:1386–96. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.06.015
349. Kikuta Y, Cook CM, Sharp ASP, Salinas P, Kawase Y, Shiono Y, et al. Pre-angioplasty instantaneous wave-free ratio pullback predicts hemodynamic outcome in humans with coronary artery disease. JACC Cardiovasc Interv 2018;11:757–67. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.03.005
350. Jeremias A, Davies JE, Maehara A, Matsumura M, Schneider J, Tang K, et al. Blinded physiological assessment of residual ischemia after successful angiographic percutaneous coronary intervention: the DEFINE PCI study. JACC Cardiovasc Interv 2019;12:1991–2001. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.05.054
351. Lee SH, Shin D, Lee JM, Lefieux A, Molony D, Choi KH, et al. Automated algorithm using pre-intervention fractional flow reserve pullback curve to predict postintervention physiological results. JACC Cardiovasc Interv 2020;13:2670–84. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.06.062
352. Omori H, Kawase Y, Mizukami T, Tanigaki T, Hirata T, Kikuchi J, et al. Comparisons of nonhyperemic pressure ratios: predicting functional results of coronary revascularization using longitudinal vessel interrogation. JACC Cardiovasc Interv 2020;13:2688–98. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.06.060
353. Masdjedi K, Tanaka N, Van Belle E, Porouchani S, Linke A, Woitek FW, et al. Vessel fractional flow reserve (vFFR) for the assessment of stenosis severity: the FAST II study. EuroIntervention 2022;17:1498–505. https://doi.org/10.4244/eij-d-21-00471
354. Scoccia A, Byrne RA, Banning AP, Landmesser U, Van Belle E, Amat-Santos IJ, et al. Fractional flow reserve or 3D-quantitative-coronary-angiography based vessel-FFR guided revascularization. Rationale and study design of the prospective randomized fast III trial. Am Heart J 2023;260:1–8. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2023.02.003
355. Song L, Xu B, Tu S, Guan C, Jin Z, Yu B, et al. 2-Year outcomes of angiographic quantitative flow ratio-guided coronary interventions. J Am Coll Cardiol 2022;80:2089–101. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.09.007
356. Johnson NP, Matsuo H, Nakayama M, Eftekhari A, Kakuta T, Tanaka N, et al. Combined pressure and flow measurements to guide treatment of coronary stenoses. JACC Cardiovasc Interv 2021;14:1904–13. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.07.041
357. van de Hoef TP, Lee JM, Boerhout CKM, de Waard GA, Jung J-H, Lee SH, et al. Combined assessment of FFR and CFR for decision making in coronary revascularization: from the multicenter international ILIAS registry. JACC Cardiovasc Interv 2022;15:1047–56. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.03.016
358. van de Hoef TP, Stegehuis VE, Madera-Cambero MI, van Royen N, van der Hoeven NW, de Waard GA, et al. Impact of core laboratory assessment on treatment decisions and clinical outcomes using combined fractional flow reserve and coronary flow reserve measurements—DEFINE-FLOW core laboratory sub-study. Int J Cardiol 2023;377:9–16. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.01.009
359. Meuwissen M, Siebes M, Chamuleau SA, van Eck-Smit BLF, Koch KT, de Winter RJ, et al. Hyperemic stenosis resistance index for evaluation of functional coronary lesion severity. Circulation 2002;106:441–6. https://doi.org/10.1161/01.cir.0000023041.26199.29
360. Boerhout CKM, Echavarria-Pinto M, de Waard GA, et al. Impact of hyperemic stenosis resistance (HSR) on long-term outcomes of stable angina. Eurointervention 2024;20:e699–706. https://doi.org/10.4244/EIJ-D-23-00713
361. De Bruyne B, Pijls NHJ, Gallinoro E, Candreva A, Fournier S, Keulards DCJ, et al. Microvascular resistance reserve for assessment of coronary microvascular function: JACC technology corner. J Am Coll Cardiol 2021;78:1541–9. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.017
362. Candreva A, Gallinoro E, Fernandez Peregrina E, Sonck J, Keulards DCJ, van't Veer M, et al. Automation of intracoronary continuous thermodilution for absolute coronary flow and microvascular resistance measurements. Catheter Cardiovasc Interv 2022;100:199–206. https://doi.org/10.1002/ccd.30244
363. De Bruyne B, Belmonte M, Jabbour JR, Curzen N. Invasive functional testing in the cath lab as a routine investigation in INOCA: pros and cons. EuroIntervention 2023;19:23–5. https://doi.org/10.4244/EIJ-E-23-00008
364. de Vos A, Jansen TPJ, van 't Veer M, Dimitriu-Leen A, Konst RE, Elias-Smale S, et al. Microvascular resistance reserve to assess microvascular dysfunction in ANOCA patients. JACC Cardiovasc Interv 2023;16:470–81. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.12.012
365. Johnson NP, Gould KL. Integrating noninvasive absolute flow, coronary flow reserve, and ischemic thresholds into a comprehensive map of physiological severity. JACC Cardiovasc Imaging 2012;5:430–40. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.12.014
366. van de Hoef TP, Echavarria-Pinto M, van Lavieren MA, Meuwissen M, Serruys PWJC, Tijssen JGP, et al. Diagnostic and prognostic implications of coronary flow capacity: a comprehensive cross-modality physiological concept in ischemic heart disease. JACC Cardiovasc Interv 2015;8:1670–80. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.05.032
367. Murai T, Stegehuis VE, van de Hoef TP, Wijntjens GWM, Hoshino M, Kanaji Y, et al. Coronary flow capacity to identify stenosis associated with coronary flow improvement after revascularization: a combined analysis from DEFINE FLOW and IDEAL. J Am Heart Assoc 2020;9:e016130. https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016130
368. de Winter RW, Jukema RA, van Diemen PA, Schumacher SP, Driessen RS, Stuijfzand WJ, et al. The impact of coronary revascularization on vessel-specific coronary flow capacity and long-term outcomes: a serial [15O]H2O positron emission tomography perfusion imaging study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2022;23:743–52. https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab263
369. Park SJ, Ahn JM, Kang SJ, Yoon S-H, Koo B-K, Lee J-Y, et al. Intravascular ultrasoundderived minimal lumen area criteria for functionally significant left main coronary artery stenosis. JACC Cardiovasc Interv 2014;7:868–74. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.02.015
370. Ziedses des Plantes AC, Scoccia A, Gijsen F, van Soest G, Daemen J. Intravascular imaging-derived physiology-basic principles and clinical application. Interv Cardiol Clin 2023;12:83–94. https://doi.org/10.1016/j.iccl.2022.09.008
371. Noguchi M, Gkargkoulas F, Matsumura M, Kotinkaduwa LN, Hu X, Usui E, et al. Impact of nonobstructive left main coronary artery atherosclerosis on long-term mortality. JACC Cardiovasc Interv 2022;15:2206–17. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.08.024
372. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech J-W, van't Veer M, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. J Am Coll Cardiol 2007;49:2105–11. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.01.087
373. Van Belle E, Cosenza A, Baptista SB, Vincent F, Henderson J, Santos L, et al. Usefulness of routine fractional flow reserve for clinical management of coronary artery disease in patients with diabetes. JAMA Cardiol 2020;5:272–81. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.5097
374. Xu B, Tu S, Qiao S, Qu X, Chen Y, Yang J, et al. Diagnostic accuracy of angiography-based quantitative flow ratio measurements for online assessment of coronary stenosis. J Am Coll Cardiol 2017;70:3077–87. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.035
375. Westra J, Andersen BK, Campo G, Matsuo H, Koltowski L, Eftekhari A, et al. Diagnostic performance of in-procedure angiography-derived quantitative flow reserve compared to pressure-derived fractional flow reserve: the FAVOR II Europe-Japan study. J Am Heart Assoc 2018;7:e009603. https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009603
376. Johnson NP, Gould KL, De Bruyne B. Autoregulation of coronary blood supply in response to demand: JACC review topic of the week. J Am Coll Cardiol 2021;77:2335–45. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.03.293
377. Masdjedi K, van Zandvoort LJC, Balbi MM, Gijsen FJH, Ligthart JMR, Rutten MCM, et al. Validation of a three-dimensional quantitative coronary angiography-based software to calculate fractional flow reserve: the FAST study. EuroIntervention 2020;16:591–9. https://doi.org/10.4244/eij-d-19-00466
378. Pijls NH, De Bruyne B, Smith L, Aarnoudse W, Barbato E, Bartunek J, et al. Coronary thermodilution to assess flow reserve: validation in humans. Circulation 2002;105:2482–6. https://doi.org/10.1161/01.cir.0000017199.09457.3d
379. Barbato E, Aarnoudse W, Aengevaeren WR, Werner G, Klauss V, Bojara W, et al. Validation of coronary flow reserve measurements by thermodilution in clinical practice. Eur Heart J 2004;25:219–23. https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.11.009
380. Fearon WF, Balsam LB, Farouque HM, Robbins RC, Fitzgerald PJ, Yock PG, et al. Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation. Circulation 2003;107:3129–32. https://doi.org/10.1161/01.Cir.0000080700.98607.D1
381. Fearon WF, Kobayashi Y. Invasive assessment of the coronary microvasculature: the index of microcirculatory resistance. Circ Cardiovasc Interv 2017;10:e005361. https://doi.org/10.1161/circinterventions.117.005361
382. Gallinoro E, Bertolone DT, Fernandez-Peregrina E, Paolisso P, Bermpeis K, Esposito G, et al. Reproducibility of bolus versus continuous thermodilution for assessment of coronary microvascular function in patients with ANOCA. EuroIntervention 2023;19:e155–66. https://doi.org/10.4244/eij-d-22-00772
383. Mejía-Rentería H, Wang L, Chipayo-Gonzales D, van de Hoef TP, Travieso A, Espejo C, et al. Angiography-derived assessment of coronary microcirculatory resistance in patients with suspected myocardial ischaemia and non-obstructive coronary arteries. EuroIntervention 2023;18:e1348–56. https://doi.org/10.4244/EIJ-D-22-00579
384. Ford TJ, Ong P, Sechtem U, Beltrame J, Camici PG, Crea F, et al. Assessment of vascular dysfunction in patients without obstructive coronary artery disease: why, how, and when. JACC Cardiovasc Interv 2020;13:1847–64. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.05.052
385. Radico F, Cicchitti V, Zimarino M, De Caterina R. Angina pectoris and myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease: practical considerations for diagnostic tests. JACC Cardiovasc Interv 2014;7:453–63. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.01.157
386. Boerhout CKM, Feenstra RGT, Somsen GA, Appelman Y, Ong P, Beijk MAM, et al. Coronary computed tomographic angiography as gatekeeper for new-onset stable angina. Neth Heart J 2021;29:551–6. https://doi.org/10.1007/s12471-021-01639-7
387. Jukema R, Maaniitty T, van Diemen P, Berkhof H, Raijmakers PG, Sprengers R, et al. Warranty period of coronary computed tomography angiography and

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

[15O]H2O positron emission tomography in symptomatic patients. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2022;24:304–11. https://doi.org/10.1093/ehjci/jeac258
388. Haberkorn SM, Haberkorn SI, Bonner F, Kelm M, Hopkin G, Petersen SE. Vasodilator myocardial perfusion cardiac magnetic resonance imaging is superior to dobutamine stress echocardiography in the detection of relevant coronary artery stenosis: a systematic review and meta-analysis on their diagnostic accuracy. Front Cardiovasc Med 2021;8:630846. https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.630846
389. van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, Bongartz G, Bellin M-F, Bertolotto M, et al. Post-contrast acute kidney injury—Part 1: definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors: recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. Eur Radiol 2018;28:2845–55. https://doi.org/10.1007/s00330-017-5246-5
390. Bittencourt MS, Hulten EA, Murthy VL, Cheezum M, Rochitte CE, Carli MFD, et al. Clinical outcomes after evaluation of stable chest pain by coronary computed tomographic angiography versus usual care: a meta-analysis. Circ Cardiovasc Imaging 2016;9:e004419. https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.004419
391. Reis JF, Ramos RB, Marques H, Daniel PM, Aguiar SR, Morais LA, et al. Cardiac computed tomographic angiography after abnormal ischemia test as a gatekeeper to invasive coronary angiography. Int J Cardiovasc Imaging 2022;38:883–93. https://doi.org/10.1007/s10554-021-02426-6
392. Maaniitty T, Stenstrom I, Bax JJ, Uusitalo V, Ukkonen H, Kajander S, et al. Prognostic value of coronary CT angiography with selective PET perfusion imaging in coronary artery disease. JACC Cardiovasc Imaging 2017;10:1361–70. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.10.025
393. Pezel T, Hovasse T, Lefevre T, Sanguineti F, Unterseeh T, Champagne S, et al. Prognostic value of stress CMR in symptomatic patients with coronary stenosis on CCTA. JACC Cardiovasc Imaging 2022;15:1408–22. https://doi.org/10.1016/j.jcmg. 2022.03.008
394. Winther S, Andersen IT, Gormsen LC, Steffensen FH, Nielsen LH, Grove EL, et al. Prognostic value of myocardial perfusion imaging after first-line coronary computed tomography angiography: a multi-center cohort study. J Cardiovasc Comput Tomogr 2022;16:34–40. https://doi.org/10.1016/j.jcct.2021.08.001
395. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, Berman DS, Koo B-K, van Mieghem C, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. JAMA 2012;308:1237–45. https://doi.org/10.1001/2012.jama.11274
396. Douglas PS, De Bruyne B, Pontone G, Patel MR, Norgaard BL, Byrne RA, et al.1-Year outcomes of FFRCT-guided care in patients with suspected coronary disease: the PLATFORM study. J Am Coll Cardiol 2016;68:435–45. https://doi.org/10.1016/j.jacc. 2016.05.057
397. Fairbairn TA, Nieman K, Akasaka T, Nørgaard BL, Berman DS, Raff G, et al. Real-world clinical utility and impact on clinical decision-making of coronary computed tomography angiography-derived fractional flow reserve: lessons from the ADVANCE registry. Eur Heart J 2018;39:3701–11. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy530
398. Andreini D, Modolo R, Katagiri Y, Mushtaq S, Sonck J, Collet C, et al. Impact of fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography on heart team treatment decision-making in patients with multivessel coronary artery disease: insights from the SYNTAX III REVOLUTION trial. Circ Cardiovasc Interv 2019;12:e007607. https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007607
399. Patel MR, Norgaard BL, Fairbairn TA, Nieman K, Akasaka T, Berman DS, et al. 1-year impact on medical practice and clinical outcomes of FFR(CT): the ADVANCE registry. JACC Cardiovasc Imaging 2020;13:97–105. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.03.003
400. Riedl KA, Jensen JM, Ko BS, Leipsic J, Grove EL, Mathiassen ON, et al. Coronary CT angiography derived FFR in patients with left main disease. Int J Cardiovasc Imaging 2021;37:3299–308. https://doi.org/10.1007/s10554-021-02371-4
401. Nørgaard BL, Gaur S, Fairbairn TA, Douglas PS, Jensen JM, Patel MR, et al. Prognostic value of coronary computed tomography angiographic derived fractional flow reserve: a systematic review and meta-analysis. Heart 2022;108:194–202. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-319773
402. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, Sen S, Tang K, Davies J, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2018;391:31–40. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32714-9
403. Foley M, Rajkumar CA, Shun-Shin M, Ganesananthan S, Seligman H, Howard J, et al. Achieving optimal medical therapy: insights from the ORBITA trial. J Am Heart Assoc 2021;10:e017381. https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017381
404. Mesnier J, Ducrocq G, Danchin N, Ferrari R, Ford I, Tardif J-C, et al. International observational analysis of evolution and outcomes of chronic stable angina: the multinational CLARIFY study. Circulation 2021;144:512–23. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054567
405. Task Force Members; 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;34:2949–3003. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht296
406. Rapsomaniki E, Shah A, Perel P, Denaxas S, George J, Nicholas O, et al. Prognostic models for stable coronary artery disease based on electronic health record cohort of 102 023 patients. Eur Heart J 2014;35:844–52. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht533
407. Barbero U, D'Ascenzo F, Nijhoff F, Moretti C, Biondi-Zoccai G, Mennuni M, et al. Assessing risk in patients with stable coronary disease: when should we intensify care and follow-up? Results from a meta-analysis of observational studies of the COURAGE and FAME era. Scientifica (Cairo) 2016;2016:3769152. https://doi.org/10.1155/2016/3769152
408. Sorbets E, Fox KM, Elbez Y, Danchin N, Dorian P, Ferrari R, et al. Long-term outcomes of chronic coronary syndrome worldwide: insights from the international CLARIFY registry. Eur Heart J 2020;41:347–56. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz660
409. Liu Y, Song J, Wang W, Zhang K, Qi Y, Yang J, et al. Association of ejection fraction with mortality and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. ESC Heart Fail 2022;9:3461–8. https://doi.org/10.1002/ehf2.14063
410. Thuijs D, Milojevic M, Stone GW, Puskas JD, Serruys PW, Sabik JF, et al. Impact of left ventricular ejection fraction on clinical outcomes after left main coronary artery revascularization: results from the randomized EXCEL trial. Eur J Heart Fail 2020;22:871–9. https://doi.org/10.1002/ejhf.1681
411. Abidov A, Rozanski A, Hachamovitch R, Hayes SW, Aboul-Enein F, Cohen I, et al. Prognostic significance of dyspnea in patients referred for cardiac stress testing. N Engl J Med 2005;353:1889–98. https://doi.org/10.1056/NEJMoa042741
412. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. N Engl J Med 2002;346:793–801. https://doi.org/10.1056/NEJMoa011858
413. Sipilä K, Tikkakoski A, Alanko S, Haarala A, Hernesniemi J, Lyytikäinen L-P, et al. Combination of low blood pressure response, low exercise capacity and slow heart rate recovery during an exercise test significantly increases mortality risk. Ann Med 2019;51:390–6. https://doi.org/10.1080/07853890.2019.1684550
414. Salokari E, Laukkanen JA, Lehtimaki T, Kurl S, Kunutsor S, Zaccardi F, et al. The Duke treadmill score with bicycle ergometer: exercise capacity is the most important predictor of cardiovascular mortality. Eur J Prev Cardiol 2019;26:199–207. https://doi.org/10.1177/2047487318804618
415. Williams MC, Kwiecinski J, Doris M, McElhinney P, D'Souza MS, Cadet S, et al. Low-attenuation noncalcified plaque on coronary computed tomography angiography predicts myocardial infarction: results from the multicenter SCOT-HEART trial (Scottish Computed Tomography of the HEART). Circulation 2020;141:1452–62. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044720
416. Mortensen MB, Dzaye O, Steffensen FH, Bøtker HE, Jensen JM, Rønnow Sand NP, et al. Impact of plaque burden versus stenosis on ischemic events in patients with coronary atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 2020;76:2803–13. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.10.021
417. van Rosendael AR, Bax AM, Smit JM, van den Hoogen IJ, Ma X, Al'Aref S, et al. Clinical risk factors and atherosclerotic plaque extent to define risk for major events in patients without obstructive coronary artery disease: the long-term coronary computed tomography angiography CONFIRM registry. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2020;21:479–88. https://doi.org/10.1093/ehjci/jez322
418. Sharir T, Germano G, Kang X, Lewin HC, Miranda R, Cohen I, et al. Prediction of myocardial infarction versus cardiac death by gated myocardial perfusion SPECT: risk stratification by the amount of stress-induced ischemia and the post-stress ejection fraction. J Nucl Med 2001;42:831–7.
419. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, Stone GW, Thomson LEJ, Friedman JD, et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. Eur Heart J 2011;32:1012–24. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq500
420. Lipinski MJ, McVey CM, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic value of stress cardiac magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2013;62:826–38. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.080
421. Patel KK, Spertus JA, Chan PS, Sperry BW, Thompson RC, Al Badarin F, et al. Extent of myocardial ischemia on positron emission tomography and survival benefit with early revascularization. J Am Coll Cardiol 2019;74:1645–54. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.055
422. Azadani PN, Miller RJH, Sharir T, Diniz MA, Hu L-H, Otaki Y, et al. Impact of early revascularization on major adverse cardiovascular events in relation to automatically quantified ischemia. JACC Cardiovasc Imaging 2021;14:644–53. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.05.039
423. Sharir T, Hollander I, Hemo B, Tsamir J, Yefremov N, Bojko A, et al. Survival benefit of coronary revascularization after myocardial perfusion SPECT: the role of ischemia. J Nucl Cardiol 2021;28:1676–87. https://doi.org/10.1007/s12350-019-01932-4
424. Ciampi Q, Zagatina A, Cortigiani L, Wierzbowska-Drabik K, Kasprzak JD, Haberka M, et al. Prognostic value of stress echocardiography assessed by the ABCDE protocol. Eur Heart J 2021;42:3869–78. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab493
425. Picano E, Pierard L, Peteiro J, Djordjevic-Dikic A, Sade LE, Cortigiani L, et al. The clinical use of stress echocardiography in chronic coronary syndromes and beyond coronary artery disease: a clinical consensus statement from the European Association of Cardiovascular Imaging of the ESC. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2023;25:e65–90. https://doi.org/10.1093/ehjci/jead250
426. Mancini GBJ, Hartigan PM, Shaw LJ, Berman DS, Hayes SW, Bates ER, et al. Predicting outcome in the COURAGE trial (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation): coronary anatomy versus ischemia. JACC Cardiovasc Interv 2014;7:195–201. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.10.017

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

427. Weintraub WS, Hartigan PM, Mancini GBJ, Teo KK, Maron DJ, Spertus JA, et al. Effect of coronary anatomy and myocardial ischemia on long-term survival in patients with stable ischemic heart disease. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2019;12:e005079. https://doi.org/10.1161/circoutcomes.118.005079
428. Al-Mallah MH, Dilsizian V. The impact of revascularization on mortality: a debate on patient selection bias vs entry bias. J Am Coll Cardiol 2022;80:216–8. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.04.051
429. Adjedj J, De Bruyne B, Floré V, Di Gioia G, Ferrara A, Pellicano M, et al. Significance of intermediate values of fractional flow reserve in patients with coronary artery disease. Circulation 2016;133:502–8. https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.018747
430. Fournier S, Collet C, Xaplanteris P, Zimmermann FM, Toth GG, Tonino PAL, et al. Global fractional flow reserve value predicts 5-year outcomes in patients with coronary atherosclerosis but without ischemia. J Am Heart Assoc 2020;9:e017729. https://doi.org/10.1161/jaha.120.017729
431. Lee JM, Koo BK, Shin ES, Nam C-W, Doh J-H, Hwang D, et al. Clinical implications of three-vessel fractional flow reserve measurement in patients with coronary artery disease. Eur Heart J 2018;39:945–51. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx458
432. Collet C, Miyazaki Y, Ryan N, Asano T, Tenekecioglu E, Sonck J, et al. Fractional flow reserve derived from computed tomographic angiography in patients with multivessel CAD. J Am Coll Cardiol 2018;71:2756–69. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.053
433. Asano T, Katagiri Y, Chang CC, Kogame N, Chichareon P, Takahashi K, et al. Angiography-derived fractional flow reserve in the SYNTAX II trial: feasibility, diagnostic performance of quantitative flow ratio, and clinical prognostic value of functional SYNTAX score derived from quantitative flow ratio in patients with 3-vessel disease. JACC Cardiovasc Interv 2019;12:259–70. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.09.023
434. Zhang R, Song C, Guan C, Liu Q, Wang C, Xie L, et al. Prognostic value of quantitative flow ratio based functional SYNTAX score in patients with left main or multivessel coronary artery disease. Circ Cardiovasc Interv 2020;13:e009155. https://doi.org/10.1161/circinterventions.120.009155
435. Shaw LJ, Berman DS, Picard MH, Friedrich MG, Kwong RY, Stone GW, et al. Comparative definitions for moderate-severe ischemia in stress nuclear, echocardiography, and magnetic resonance imaging. JACC Cardiovasc Imaging 2014;7:593–604. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.10.021
436. Anderson L, Brown JP, Clark AM, Dalal H, Rossau HKK, Bridges C, et al. Patient education in the management of coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev 2017;6:CD008895. https://doi.org/10.1002/14651858.CD008895.pub3
437. Collado-Mateo D, Lavin-Perez AM, Penacoba C, Del Coso J, Leyton-Román M, Luque-Casado A, et al. Key factors associated with adherence to physical exercise in patients with chronic diseases and older adults: an umbrella review. Int J Environ Res Public Health 2021;18:2023. https://doi.org/10.3390/ijerph18042023
438. Kohler AK, Jaarsma T, Tingstrom P, Nilsson S. The effect of problem-based learning after coronary heart disease—a randomised study in primary health care (COR-PRIM). BMC Cardiovasc Disord 2020;20:370. https://doi.org/10.1186/s12872-020-01647-2
439. Alzaman N, Wartak SA, Friderici J, Rothberg MB. Effect of patients' awareness of CVD risk factors on health-related behaviors. South Med J 2013;106:606–9. https://doi.org/10.1097/SMJ.0000000000000013
440. Riegel B, Jaarsma T, Stromberg A. A middle-range theory of self-care of chronic illness. ANS Adv Nurs Sci 2012;35:194–204. https://doi.org/10.1097/ANS.0b013e318261b1ba
441. Astin F, Lucock M, Jennings CS. Heart and mind: behavioural cardiology demystified for the clinician. Heart 2019;105:881–8. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310750
442. Sheeran P, Harris PR, Epton T. Does heightening risk appraisals change people's intentions and behavior? A meta-analysis of experimental studies. Psychol Bull 2014;140:511–43. https://doi.org/10.1037/a0033065
443. Zwack CC, Smith C, Poulsen V, Raffoul N, Redfern J. Information needs and communication strategies for people with coronary heart disease: a scoping review. Int J Environ Res Public Health 2023;20:1723. https://doi.org/10.3390/ijerph20031723
444. Navar AM, Wang TY, Mi X, Robinson JG, Virani SS, Roger VL, et al. Influence of cardiovascular risk communication tools and presentation formats on patient perceptions and preferences. JAMA Cardiol 2018;3:1192–9. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.3680
445. Whitmore K, Zhou Z, Chapman N, Huynh Q, Magnussen CG, Sharman JE, et al. Impact of patient visualization of cardiovascular images on modification of cardiovascular risk factors: systematic review and meta-analysis. JACC Cardiovasc Imaging 2023;16:1069–81. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2023.03.007
446. Rossello X, Dorresteijn JA, Janssen A, Lambrinou E, Scherrenberg M, Bonnefoy-Cudraz E, et al. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: a report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). Eur J Prev Cardiol 2019;26:1534–44. https://doi.org/10.1177/2047487319846715
447. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev 2004:CD003041. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003041.pub2
448. Barth J, Jacob T, Daha I, Critchley JA. Psychosocial interventions for smoking cessation in patients with coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev 2015;7:CD006886. https://doi.org/10.1002/14651858.CD006886.pub2
449. Prochaska JJ, Benowitz NL. The past, present, and future of nicotine addiction therapy. Annu Rev Med 2016;67:467–86. https://doi.org/10.1146/annurev-med-111314-033712
450. Suissa K, Lariviere J, Eisenberg MJ, Eberg M, Gore GC, Grad R, et al. Efficacy and safety of smoking cessation interventions in patients with cardiovascular disease: a network meta-analysis of randomized controlled trials. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2017;10:e002458. https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002458
451. Lindson N, Chepkin SC, Ye W, Fanshawe TR, Bullen C, Hartmann-Boyce J. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2019;4:CD013308. https://doi.org/10.1002/14651858.CD013308
452. Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, Wu P, Prochaska JJ. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. Circulation 2014;129:28–41. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003961
453. Kavousi M, Pisinger C, Barthelemy JC, De Smedt D, Koskinas K, Marques-Vidal P, et al. Electronic cigarettes and health with special focus on cardiovascular effects: position paper of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). Eur J Prev Cardiol 2020;28:1552–66. https://doi.org/10.1177/2047487320941993
454. Qasim H, Karim ZA, Rivera JO, Khasawneh FT, Alshbool FZ. Impact of electronic cigarettes on the cardiovascular system. J Am Heart Assoc 2017;6:e006353. https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006353
455. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Lindson N, Bullen C, Begh R, Theodoulou A, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2020;10:CD010216. https://doi.org/10.1002/14651858.CD010216.pub4
456. Abu Jad AA, Ravanavena A, Ravindra C, Igweonu-Nwakile EO, Ali S, Paul S, et al. Adverse effects of cannabinoids and tobacco consumption on the cardiovascular system: a systematic review. Cureus 2022;14:e29208. https://doi.org/10.7759/cureus. 29208
457. Schwartz BG, Rezkalla S, Kloner RA. Cardiovascular effects of cocaine. Circulation 2010;122:2558–69. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.940569
458. Singleton JH, Abner EL, Akpunonu PD, Kucharska-Newton AM. Association of nonacute opioid use and cardiovascular diseases: a scoping review of the literature. J Am Heart Assoc 2021;10:e021260. https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021260
459. DeFilippis EM, Bajaj NS, Singh A, Malloy R, Givertz MM, Blankstein R, et al. Marijuana use in patients with cardiovascular disease: JACC review topic of the week. J Am Coll Cardiol 2020;75:320–32. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.025
460. McNeely J, Cleland CM, Strauss SM, Palamar JJ, Rotrosen J, Saitz R. Validation of self-administered single-item screening questions (SISQS) for unhealthy alcohol and drug use in primary care patients. J Gen Intern Med 2015;30:1757–64. https://doi.org/10.1007/s11606-015-3391-6
461. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, Allen N, Carnethon M, Berry JD, et al. Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. JAMA Cardiol 2018;3:280–7. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.0022
462. Pack QR, Rodriguez-Escudero JP, Thomas RJ, Ades PA, West CP, Somers VK, et al. The prognostic importance of weight loss in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. Mayo Clin Proc 2014;89:1368–77. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.04.033
463. Strelitz J, Lawlor ER, Wu Y, Estlin A, Nandakumar G, Ahern AL, et al. Association between weight change and incidence of cardiovascular disease events and mortality among adults with type 2 diabetes: a systematic review of observational studies and behavioural intervention trials. Diabetologia 2022;65:424–39. https://doi.org/10.1007/s00125-021-05605-1
464. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: the STEP 8 randomized clinical trial. JAMA 2022;327:138–50. https://doi.org/10.1001/jama.2021.23619
465. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. N Engl J Med 2023;389:2221–32. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307563
466. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. N Engl J Med 2022;387:205–16. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038
467. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2023;402:613–26. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01200-X
468. Lopez-Jimenez F, Bhatia S, Collazo-Clavell ML, Sarr MG, Somers VK. Safety and efficacy of bariatric surgery in patients with coronary artery disease. Mayo Clin Proc 2005;80:1157–62. https://doi.org/10.4065/80.9.1157
469. De Bacquer D, Jennings CS, Mirrakhimov E, Lovic D, Bruthans J, De Smedt D, et al. Potential for optimizing management of obesity in the secondary prevention of coronary heart disease. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2022;8:568–76. https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcab043

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

470. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. Lancet 2018;391:1513–23. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30134-X
471. Biddinger KJ, Emdin CA, Haas ME, Wang M, Hindy G, Ellinor PT, et al. Association of habitual alcohol intake with risk of cardiovascular disease. JAMA Netw Open 2022;5:e223849. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.3849
472. Tully PJ, Ang SY, Lee EJ, Bendig E, Bauereiß N, Bengel J, et al. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease. Cochrane Database Syst Rev 2021;12:CD008012. https://doi.org/10.1002/14651858.CD008012.pub4
473. Kraus WE, Powell KE, Haskell WL, Janz KF, Campbell WW, Jakicic JM, et al. Physical activity, all-cause and cardiovascular mortality, and cardiovascular disease. Med Sci Sports Exerc 2019;51:1270–81. https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001939
474. Hupin D, Roche F, Gremeaux V, Chatard J-C, Oriol M, Gaspoz J-M, et al. Even a low-dose of moderate-to-vigorous physical activity reduces mortality by 22% in adults aged ≥60 years: a systematic review and meta-analysis. Br J Sports Med 2015;49:1262–7. https://doi.org/10.1136/bjsports-2014-094306
475. Arem H, Moore SC, Patel A, Hartge P, Berrington de Gonzalez A, Visvanathan K, et al. Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. JAMA Intern Med 2015;175:959–67. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0533
476. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Br J Sports Med 2020;54:1451–62. https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102955
477. O'Donovan G, Lee IM, Hamer M, Stamatakis E. Association of "weekend warrior" and other leisure time physical activity patterns with risks for all-cause, cardiovascular disease, and cancer mortality. JAMA Intern Med 2017;177:335–42. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.8014
478. Jakicic JM, Kraus WE, Powell KE, Campbell WW, Janz KF, Troiano RP, et al. Association between bout duration of physical activity and health: systematic review. Med Sci Sports Exerc 2019;51:1213–9. https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001933
479. Ekelund U, Tarp J, Steene-Johannessen J, Hansen BH, Jefferis B, Fagerland MW, et al. Dose-response associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: systematic review and harmonised meta-analysis. BMJ 2019;366:l4570. https://doi.org/10.1136/bmj.l4570
480. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, Zwisler A-D, Rees K, Martin N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev 2016;1:CD001800. https://doi.org/10.1002/14651858.CD001800.pub3
481. Santiago de Araujo Pio C, Marzolini S, Pakosh M, Grace SL. Effect of cardiac rehabilitation dose on mortality and morbidity: a systematic review and meta-regression analysis. Mayo Clin Proc 2017;92:1644–59. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.07.019
482. Salzwedel A, Jensen K, Rauch B, Doherty P, Metzendorf M-I, Hackbusch M, et al. Effectiveness of comprehensive cardiac rehabilitation in coronary artery disease patients treated according to contemporary evidence based medicine: update of the Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS-II). Eur J Prev Cardiol 2020;27:1756–74. https://doi.org/10.1177/2047487320905719
483. Dibben G, Faulkner J, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Zwisler A-D, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev 2021;11:CD001800. https://doi.org/10.1002/14651858.CD001800.pub4
484. Ambrosetti M, Abreu A, Corra U, Davos CH, Hansen D, Frederix I, et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: from knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. Eur J Prev Cardiol 2020;28:460–95. https://doi.org/10.1177/2047487320913379
485. Hansen D, Abreu A, Ambrosetti M, Cornelissen V, Gevaert A, Kemps H, et al. Exercise intensity assessment and prescription in cardiovascular rehabilitation and beyond: why and how: a position statement from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. Eur J Prev Cardiol 2022;29:230–45. https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab007
486. Hansen D, Niebauer J, Cornelissen V, Barna O, Neunhäuserer D, Stettler C, et al. Exercise prescription in patients with different combinations of cardiovascular disease risk factors: a consensus statement from the EXPERT working group. Sports Med 2018;48:1781–97. https://doi.org/10.1007/s40279-018-0930-4
487. Abell B, Glasziou P, Hoffmann T. The contribution of individual exercise training components to clinical outcomes in randomised controlled trials of cardiac rehabilitation: a systematic review and meta-regression. Sports Med Open 2017;3:19. https://doi.org/10.1186/s40798-017-0086-z
488. Sanchez-Delgado JC, Camargo Sepulveda DC, Cardona Zapata A, Franco Pico MY, Santos Blanco LM, Jácome Hortúa AM, et al. The effects of maintenance cardiac rehabilitation: a systematic review. J Cardiopulm Rehabil Prev 2020;40:224–44. https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000520
489. Piepoli MF, Corra U, Dendale P, Frederix I, Prescott E, Schmid JP, et al. Challenges in secondary prevention after acute myocardial infarction: a call for action. Eur J Prev Cardiol 2016;23:1994–2006. https://doi.org/10.1177/2047487316663873
490. Gomes-Neto M, Duraes AR, Reis H, Neves VR, Martinez BP, Carvalho VO. High-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on exercise capacity and quality of life in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol 2017;24:1696–707. https://doi.org/10.1177/2047487317728370
491. Franssen WMA, Franssen G, Spaas J, Solmi F, Eijnde BO. Can consumer wearable activity tracker-based interventions improve physical activity and cardiometabolic health in patients with chronic diseases? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Int J Behav Nutr Phys Act 2020;17:57. https://doi.org/10.1186/s12966-020-00955-2
492. Santiago de Araujo Pio C, Chaves GS, Davies P, Taylor RS, Grace SL. Interventions to promote patient utilisation of cardiac rehabilitation. Cochrane Database Syst Rev 2019;2:CD007131. https://doi.org/10.1002/14651858.CD007131.pub4
493. Anderson L, Sharp GA, Norton RJ, Dalal H, Dean SG, Jolly K, et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. Cochrane Database Syst Rev 2017;6:CD007130. https://doi.org/10.1002/14651858.CD007130.pub4
494. Jin K, Khonsari S, Gallagher R, Gallagher P, Clark AM, Freedman B, et al. Telehealth interventions for the secondary prevention of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cardiovasc Nurs 2019;18:260–71. https://doi.org/10.1177/1474515119826510
495. Cruz-Cobo C, Bernal-Jimenez MA, Vazquez-Garcia R, Santi-Cano MJ. Effectiveness of mHealth interventions in the control of lifestyle and cardiovascular risk factors in patients after a coronary event: systematic review and meta-analysis. JMIR Mhealth Uhealth 2022;10:e39593. https://doi.org/10.2196/39593
496. Hamilton SJ, Mills B, Birch EM, Thompson SC. Smartphones in the secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. BMC Cardiovasc Disord 2018;1:25. https://doi.org/10.1186/s12872-018-0764-x
497. Kissel CK, Nikoletou D. Cardiac rehabilitation and exercise prescription in symptomatic patients with non-obstructive coronary artery disease—a systematic review. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2018;20:78. https://doi.org/10.1007/s11936-018-0667-2
498. Keteyian SJ, Brawner CA, Savage PD, Ehrman JK, Schairer J, Divine G, et al. Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease. Am Heart J 2008;156:292–300. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.03.017
499. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. JAMA 2003;290:86–97. https://doi.org/10.1001/jama.290.1.86
500. Held C, Hadziosmanovic N, Aylward PE, Hagström E, Hochman JS, Stewart RAH, et al. Body mass index and association with cardiovascular outcomes in patients with stable coronary heart disease—a STABILITY substudy. J Am Heart Assoc 2022;11:e023667. https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023667
501. Stewart RA, Wallentin L, Benatar J, Danchin N, Hagström E, Held C, et al. Dietary patterns and the risk of major adverse cardiovascular events in a global study of high-risk patients with stable coronary heart disease. Eur Heart J 2016;37:1993–2001. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw125
502. Stewart RAH, Held C, Hadziosmanovic N, Armstrong PW, Cannon CP, Granger CB, et al. Physical activity and mortality in patients with stable coronary heart disease. J Am Coll Cardiol 2017;70:1689–700. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.017
503. Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, Kris-Etherton P, Van Horn L, Lichtenstein AH, et al. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2010;122:406–41. https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181e8edf1
504. Ferrari R, Pavasini R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Pinto F, et al. Anti-anginal drugs beliefs and evidence: systematic review covering 50 years of medical treatment. Eur Heart J 2019;40:190–4. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy504
505. Belsey J, Savelieva I, Mugelli A, Camm AJ. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: a systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol 2015;22:837–48. https://doi.org/10.1177/2047487314533217
506. Pavasini R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Fox K, Manolis AJ, et al. Anti-anginal drugs: systematic review and clinical implications. Int J Cardiol 2019;283:55–63. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.12.008
507. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K; INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. Eur Heart J 2005;26:2529–36. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi586
508. Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. Drugs 2007;67:393–405. https://doi.org/10.2165/00003495-200767030-00005
509. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif J-C, Tendera M, Ferrari R, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. N Engl J Med 2014;371:1091–9. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406430
510. Sorbets E, Steg PG, Young R, Danchin N, Greenlaw N, Ford I, et al. Beta-blockers, calcium antagonists, and mortality in stable coronary artery disease: an international cohort study. Eur Heart J 2019;40:1399–407. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy811
511. Steg PG, Greenlaw N, Tendera M, Tardif J-C, Ferrari R, Al-Zaibag M, et

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

al. Prevalence of anginal symptoms and myocardial ischemia and their effect on clinical outcomes in outpatients with stable coronary artery disease: data from the International Observational CLARIFY Registry. JAMA Intern Med 2014;174:1651–9. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.3773
512. Ford TJ, Berry C. Angina: contemporary diagnosis and management. Heart 2020;106:387–98. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314661
513. Ferrari R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Fox K, Maggioni AP, et al. Expert consensus document: a 'diamond' approach to personalized treatment of angina. Nat Rev Cardiol 2018;15:120–32. https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.131
514. 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:e44–164. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.013
515. Manolis AJ, Boden WE, Collins P, Dechend R, Kallistratos MS, Lopez Sendon J, et al. State of the art approach to managing angina and ischemia: tailoring treatment to the evidence. Eur J Intern Med 2021;92:40–7. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.08.003
516. Bertero E, Heusch G, Munzel T, Maack C. A pathophysiological compass to personalize antianginal drug treatment. Nat Rev Cardiol 2021;18:838–52. https://doi.org/10.1038/s41569-021-00573-w
517. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetière P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. N Engl J Med 2005;352:1951–8. https://doi.org/10.1056/NEJMoa043012
518. Shu DF, 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;19:330–41. https://doi.org/10.1177/1741826711409325
519. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. BMJ 1999;318:1730–7. https://doi.org/10.1136/bmj.318.7200.1730
520. Martínez-Milla J, Raposeiras-Roubín S, Pascual-Figal DA, Ibáñez B. Role of betablockers in cardiovascular disease in 2019. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2019;72:844–52. https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.04.014
521. Dahl Aarvik M, Sandven I, Dondo TB, Gale CP, Ruddox V, Munkhaugen J, et al. Effect of oral beta-blocker treatment on mortality in contemporary post-myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2019;5:12–20. https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvy034
522. Rossello X, Raposeiras-Roubin S, Latini R, Dominguez-Rodriguez A, Barrabés JA, Sánchez PL, et al. Rationale and design of the pragmatic clinical trial tREatment with Beta-blockers after myOcardial infarction withOut reduced ejection fracTion (REBOOT). Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2022;8:291–301. https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvab060
523. Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Redondo-Diéguez A, González-Ferreiro R, López-López A, Bouzas-Cruz N, et al. Prognostic benefit of beta-blockers after acute coronary syndrome with preserved systolic function. Still relevant today? Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2015;68:585–91. https://doi.org/10.1016/j.rec.2014.07.028
524. Dondo TB, Hall M, West RM, Jernberg T, Lindahl B, Bueno H, et al. -Blockers and mortality after acute myocardial infarction in patients without heart failure or ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2017;69:2710–20. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.578
525. Kim J, Kang D, Park H, Kang M, Park TK, Lee JM, et al. Long-term -blocker therapy and clinical outcomes after acute myocardial infarction in patients without heart failure: nationwide cohort study. Eur Heart J 2020;41:3521–9. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa376
526. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2021;42:3599–726. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368
527. Watanabe H, Ozasa N, Morimoto T, Shiomi H, Bingyuan B, Suwa S, et al. Long-term use of carvedilol in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. PLoS One 2018;13:e0199347. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199347
528. Munkhaugen J, Ruddox V, Halvorsen S, Dammen T, Fagerland MW, Hernæs KH, et al. BEtablocker Treatment After acute Myocardial Infarction in revascularized patients without reduced left ventricular ejection fraction (BETA-MI): rationale and design of a prospective, randomized, open, blinded end point study. Am Heart J 2019;208:37–46. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.10.005
529. Kristensen AMD, Bovin A, Zwisler AD, Cerquira C, Torp-Pedersen C, Bøtker HE, et al. Design and rationale of the Danish trial of beta-blocker treatment after myocardial infarction without reduced ejection fraction: study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2020;21:415. https://doi.org/10.1186/s13063-020-4214-6
530. Yndigegn T, Lindahl B, Alfredsson J, Benatar J, Brandin L, Erlinge D, et al. Design and rationale of randomized evaluation of decreased usage of beta-blockers after acute myocardial infarction (REDUCE-AMI). Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2023;9:192–7. https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvac070
531. Rossello X, Pocock SJ, Julian DG. Long-term use of cardiovascular drugs: challenges for research and for patient care. J Am Coll Cardiol 2015;66:1273–85. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.018
532. Puymirat E, Riant E, Aissaoui N, Soria A, Ducrocq G, Coste P, et al. Blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. BMJ 2016;354:i4801. https://doi.org/10.1136/bmj.i4801
533. Ishak D, Aktaa S, Lindhagen L, Alfredsson J, Dondo TB, Held C, et al. Association of beta-blockers beyond 1 year after myocardial infarction and cardiovascular outcomes. Heart 2023;109:1159–65. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2022-322115
534. Neumann A, Maura G, Weill A, Alla F, Danchin N. Clinical events after discontinuation of beta-blockers in patients without heart failure optimally treated after acute myocardial infarction: a cohort study on the French healthcare databases. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2018;11:e004356. https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004356
535. Zeitouni M, Kerneis M, Lattuca B, Guedeney P, Cayla G, Collet J-P, et al. Do patients need lifelong -blockers after an uncomplicated myocardial infarction? Am J Cardiovasc Drugs 2019;19:431–8. https://doi.org/10.1007/s40256-019-00338-4
536. van de Ven LL, Vermeulen A, Tans JG, Tans AC, Liem KL, Lageweg NC, et al. Which drug to choose for stable angina pectoris: a comparative study between bisoprolol and nitrates. Int J Cardiol 1995;47:217–23. https://doi.org/10.1016/0167-5273(94)02194-n
537. Ueberbacher HJ, Patyna WD, Krepp P, Puespoek J, Neuhaus R, Hilbich K, et al. [Randomized, double-blind comparison of isosorbide-5-mononitrate and delayed-action nifedipine in patients with stable exertional angina. Multicenter Study Group]. Schweiz Med Wochenschr 1991;121:1836–40.
538. Davies RF, Habibi H, Klinke WP, Dessain P, Nadeau C, Phaneuf DC, et al. Effect of amlodipine, atenolol and their combination on myocardial ischemia during treadmill exercise and ambulatory monitoring. Canadian Amlodipine/Atenolol in Silent Ischemia Study (CASIS) Investigators. J Am Coll Cardiol 1995;25:619–25. https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)00436-t
539. Klein WW, Jackson G, Tavazzi L. Efficacy of monotherapy compared with combined antianginal drugs in the treatment of chronic stable angina pectoris: a meta-analysis. Coron Artery Dis 2002;13:427–36. https://doi.org/10.1097/00019501-200212000-00008
540. 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;146:4–12. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.05.019
541. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R, et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2008;372:817–21. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)61171-x
542. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R, et al. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. Eur Heart J 2009;30:2337–45. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp358
543. Jiang J, Li Y, Zhou Y, Li X, Li H, Tang B, et al. Oral nicorandil reduces ischemic attacks in patients with stable angina: a prospective, multicenter, open-label, randomized, controlled study. Int J Cardiol 2016;224:183–7. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.08.305
544. Horinaka S, Yabe A, Yagi H, Ishimitsu T, Yamazaki T, Suzuki S, et al. Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study. Circ J 2010;74:503–9. https://doi.org/10.1253/circj.cj-09-0649
545. Zhu WL, Shan YD, Guo JX, Wei J-P, Yang X-C, Li T-D, et al. Double-blind, multicenter, active-controlled, randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of orally administered nicorandil in patients with stable angina pectoris in China. Circ J 2007;71:826–33. https://doi.org/10.1253/circj.71.826
546. IONA study group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. Lancet 2002;359:1269–75. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)08265-x
547. Di Somma S, Liguori V, Petitto M, Carotenuto A, Bokor D, de Divitiis O, et al. A double-blind comparison of nicorandil and metoprolol in stable effort angina pectoris. Cardiovasc Drugs Ther 1993;7:119–23. https://doi.org/10.1007/BF00878320
548. Döring G. Antianginal and anti-ischemic efficacy of nicorandil in comparison with isosorbide-5-mononitrate and isosorbide dinitrate: results from two multicenter, double-blind, randomized studies with stable coronary heart disease patients. J Cardiovasc Pharmacol 1992;20 Suppl 3:S74–81. https://doi.org/10.1097/00005344-199206203-00013
549. Zhao Y, Peng L, Luo Y, Li S, Zheng Z, Dong R, et al. Trimetazidine improves exercise tolerance in patients with ischemic heart disease: a meta-analysis. Herz 2016;41:514–22. https://doi.org/10.1007/s00059-015-4392-2
550. Peng S, Zhao M, Wan J, Fang Q, Fang D, Li K. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. Int J Cardiol 2014;177:780–5. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.10.149
551. Beltrame JF. Ivabradine and the SIGNIFY conundrum. Eur Heart J 2015;36:3297–9. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv368
552. Dittrich H, Henneke KH, Pohlmann M, Pongratz G, Bachmann K. Provocation of left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

cardiomyopathy. Comparison of orthostasis testing and nitrate application. Int J Card Imaging 1996;12:249–55. https://doi.org/10.1007/BF01797738
553. Stauffer JC, Ruiz V, Morard JD. Subaortic obstruction after sildenafil in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 1999;341:700–1. https://doi.org/10.1056/NEJM199908263410916
554. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. Eur Heart J 2021;42:3427–520. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364
555. Davies A, Fox K, Galassi AR, Banai S, Ylä-Herttuala S, Lüscher TF. Management of refractory angina: an update. Eur Heart J 2021;42:269–83. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa820
556. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2018;39:213–60. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419
557. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosén A, Sørensen S, Omblus R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. Lancet 1992;340:1421–5. https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)92619-q
558. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet 2009;373:1849–60. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60503-1
559. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002;324:71–86. https://doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71
560. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. N Engl J Med 2005;353:2373–83. https://doi.org/10.1056/NEJMra052717
561. Jones WS, Mulder H, Wruck LM, Pencina MJ, Kripalani S, Muñoz D, et al. Comparative effectiveness of aspirin dosing in cardiovascular disease. N Engl J Med 2021;384:1981–90. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102137
562. Gragnano F, Cao D, Pirondini L, Franzone A, Kim H-S, von Scheidt M, et al. P2Y12 inhibitor or aspirin monotherapy for secondary prevention of coronary events. J Am Coll Cardiol 2023;82:89–105. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.04.051
563. Chiarito M, Sanz-Sanchez J, Cannata F, Cao D, Sturla M, Panico C, et al. Monotherapy with a P2Y12 inhibitor or aspirin for secondary prevention in patients with established atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2020;395:1487–95. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30315-9
564. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996;348:1329–39. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)09457-3
565. Koo BK, Kang J, Park KW, Rhee T-M, Yang H-M, Won K-B, et al. Aspirin versus clopidogrel for chronic maintenance monotherapy after percutaneous coronary intervention (HOST-EXAM): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, multicentre trial. Lancet 2021;397:2487–96. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01063-1
566. Kang J, Park KW, Lee H, Hwang D, Yang H-M, Rha S-W, et al. Aspirin versus clopidogrel for long-term maintenance monotherapy after percutaneous coronary intervention: the HOST-EXAM Extended study. Circulation 2023;147:108–17. https://doi.org/10.1161/circulationaha.122.062770
567. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. Circulation 2009;120:2577–85. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.912550
568. Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, Desai B, Ecob R, Husted S, et al. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO (PLATelet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy. J Am Coll Cardiol 2010;56:1456–62. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.100
569. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;361:1045–57. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327
570. Vranckx P, Valgimigli M, Juni P, Hamm C, Steg PG, Heg D, et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. Lancet 2018;392:940–9. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31858-0
571. Franzone A, McFadden E, Leonardi S, Piccolo R, Vranckx P, Serruys PW, et al. ticagrelor alone versus dual antiplatelet therapy from 1 month after drug-eluting coronary stenting. J Am Coll Cardiol 2019;74:2223–34. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1038
572. Ono M, Hara H, Kawashima H, Gao C, Wang R, Wykrzykowska JJ, et al. Ticagrelor monotherapy versus aspirin monotherapy at 12 months after percutaneous coronary intervention: a landmark analysis of the GLOBAL LEADERS trial. EuroIntervention 2022;18:e377–88. https://doi.org/10.4244/EIJ-D-21-00870
573. Mehran R, Baber U, Sharma SK, Cohen DJ, Angiolillo DJ, Briguori C, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. N Engl J Med 2019;381:2032–42. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908419
574. O'Donoghue ML, Murphy SA, Sabatine MS. The safety and efficacy of aspirin discontinuation on a background of a P2Y12 inhibitor in patients after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. Circulation 2020;142:538–45. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046251
575. Vranckx P, Valgimigli M, Windecker S, Steg P, Hamm C, Jüni P, et al. Long-term ticagrelor monotherapy versus standard dual antiplatelet therapy followed by aspirin monotherapy in patients undergoing biolimus-eluting stent implantation: rationale and design of the GLOBAL LEADERS trial. EuroIntervention 2016;12:1239–45. https://doi.org/10.4244/EIJY15M11_07
576. Kogame N, Guimaraes PO, Modolo R, De Martino F, Tinoco J, Ribeiro EE, et al. Aspirin-free prasugrel monotherapy following coronary artery stenting in patients with stable CAD: the ASET Pilot study. JACC Cardiovasc Interv 2020;13:2251–62. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.06.023
577. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. Circulation 2009;119:2553–60. https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.851949
578. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. Lancet 2009;374:989–97. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61525-7
579. Teng R, Oliver S, Hayes MA, Butler K. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of ticagrelor in healthy subjects. Drug Metab Dispos 2010;38:1514–21. https://doi.org/10.1124/dmd.110.032250
580. Giorgi MA, Cohen Arazi H, Gonzalez CD, Di Girolamo G. Beyond efficacy: pharmacokinetic differences between clopidogrel, prasugrel and ticagrelor. Expert Opin Pharmacother 2011;12:1285–95. https://doi.org/10.1517/14656566.2011.550573
581. Tantry US, Bonello L, Aradi D, Price MJ, Jeong Y-H, Angiolillo DJ, et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. J Am Coll Cardiol 2013;62:2261–73. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.101
582. Parker WA, Storey RF. Antithrombotic therapy for patients with chronic coronary syndromes. Heart 2021;107:925–33. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316914
583. Silvain J, Lattuca B, Beygui F, Rangé G, Motovska Z, Dillinger J-G, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elective percutaneous coronary intervention (ALPHEUS): a randomised, open-label, phase 3b trial. Lancet 2020;396:1737–44. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32236-4
584. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, Fox K, Mehta SR, Harrington RA, et al. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. N Engl J Med 2019;381:1309–20. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908077
585. Hahn JY, Song YB, Oh JH, Chun WJ, Park YH, Jang WJ, et al. Effect of P2Y12 inhibitor monotherapy vs dual antiplatelet therapy on cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the SMART-CHOICE randomized clinical trial. JAMA 2019;321:2428–37. https://doi.org/10.1001/jama.2019.8146
586. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, Natsuaki M, Shiomi H, Toyota T, et al. Effect of 1-month dual antiplatelet therapy followed by clopidogrel vs 12-month dual antiplatelet therapy on cardiovascular and bleeding events in patients receiving PCI: the STOPDAPT-2 randomized clinical trial. JAMA 2019;321:2414–27. https://doi.org/10.1001/jama.2019.8145
587. Valgimigli M, Frigoli E, Heg D, Tijssen J, Jüni P, Vranckx P, et al. Dual antiplatelet therapy after PCI in patients at high bleeding risk. N Engl J Med 2021;385:1643–55. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108749
588. Hong SJ, Kim JS, Hong SJ, Lim D-S, Lee S-Y, Yun KH, et al. 1-Month dual-antiplatelet therapy followed by aspirin monotherapy after polymer-free drug-coated stent implantation: one-month DAPT trial. JACC Cardiovasc Interv 2021;14:1801–11. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.06.003
589. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, Feres F, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. Lancet 2017;389:1025–34. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30397-5
590. Urban P, Mehran R, Colleran R, Angiolillo DJ, Byrne RA, Capodanno D, et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. Eur Heart J 2019;40:2632–53. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz372
591. Costa F, Montalto C, Branca M, Hong S-J, Watanabe H, Franzone A, et al. Dual antiplatelet therapy duration after percutaneous coronary intervention in high bleeding risk: a meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J 2023;44:954–68. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac706
592. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. N Engl J Med 2014;371:2155–66. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409312
593. 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;372:1791–800. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500857
594. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

O, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. N Engl J Med 2017;377:1319–30. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709118
595. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, Angiolillo DJ, Cohen M, Storey RF, et al. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54. J Am Coll Cardiol 2016;67:2732–40. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.529
596. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, Steg PG, Cohen M, Kuder J, et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. J Am Coll Cardiol 2016;67:2719–28. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.524
597. Bansilal S, Bonaca MP, Cornel JH, Storey RF, Bhatt DL, Steg PG, et al. Ticagrelor for secondary prevention of atherothrombotic events in patients with multivessel coronary disease. J Am Coll Cardiol 2018;71:489–96. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.050
598. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2018;391:219–29. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32409-1
599. Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. JAMA 2010;304:1821–30. https://doi.org/10.1001/jama.2010.1543
600. Pereira NL, Rihal C, Lennon R, Marcus G, Shrivastava S, Bell MR, et al. Effect of CYP2C19 genotype on ischemic outcomes during oral P2Y12 inhibitor therapy: a meta-analysis. JACC Cardiovasc Interv 2021;14:739–50. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.01.024
601. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. Lancet 2017;390:1747–57. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32155-4
602. Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, Hermanides RS, van 't Hof AWJ, van der Harst P, et al. A genotype-guided strategy for oral P2Y12 inhibitors in primary PCI. N Engl J Med 2019;381:1621–31. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1907096
603. Price MJ, Angiolillo DJ, Teirstein PS, Lillie E, Manoukian SV, Berger PB, et al. Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of the Gauging Responsiveness with A VerifyNow P2Y12 assay: impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial. Circulation 2011;124:1132–7. https://doi.org/10.1161/circulationaha.111.029165
604. Collet JP, Silvain J, Barthélémy O, Rangé G, Cayla G, Van Belle E, et al. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial. Lancet 2014;384:1577–85. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60612-7
605. Cayla G, Cuisset T, Silvain J, Leclercq F, Manzo-Silberman S, Saint-Etienne C, et al. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. Lancet 2016;388:2015–22. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31323-x
606. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T, et al. A randomised trial on platelet function-guided de-escalation of antiplatelet treatment in ACS patients undergoing PCI. Rationale and design of the Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes (TROPICAL-ACS) Trial. Thromb Haemost 2017;117:188–95. https://doi.org/10.1160/th16-07-0557
607. Pereira NL, Farkouh ME, So D, Lennon R, Geller N, Mathew V, et al. Effect of genotype-guided oral P2Y12 inhibitor selection vs conventional clopidogrel therapy on ischemic outcomes after percutaneous coronary intervention: the TAILOR-PCI randomized clinical trial. JAMA 2020;324:761–71. https://doi.org/10.1001/jama.2020.12443
608. Ingraham BS, Farkouh ME, Lennon RJ, So D, Goodman SG, Geller N, et al. Genetic-guided oral P2Y12 inhibitor selection and cumulative ischemic events after percutaneous coronary intervention. JACC Cardiovasc Interv 2023;16:816–25. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2023.01.356
609. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. N Engl J Med 2002;347:969–74. https://doi.org/10.1056/NEJMoa020496
610. van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW, Deckers JW, Grobbee DE; Antithrombotics in the Secondary Preventionof Events in Coronary Thrombosis-2 (ASPECT-2) Research Group. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. Lancet 2002;360:109–13. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09409-6
611. Sixty Plus Reinfarction Study Research Group. A double-blind trial to assess long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction. Report of the Sixty Plus Reinfarction Study Research Group. Lancet 1980;2:989–94. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(80)92154-6
612. Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jørgensen C, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. Lancet 2009;374:1967–74. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61751-7
613. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J 2021;42:373–498. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612
614. Valgimigli M, Costa F, Lokhnygina Y, Clare RM, Wallentin L, Moliterno DJ, et al. Trade-off of myocardial infarction vs. bleeding types on mortality after acute coronary syndrome: lessons from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) randomized trial. Eur Heart J 2017;38:804–10. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw525
615. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJGL, Herrman J-P, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. Lancet 2013;381:1107–15. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62177-1
616. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. N Engl J Med 2016;375:2423–34. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611594
617. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med 2017;377:1513–24. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708454
618. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. Lancet 2019;394:1335–43. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31872-0
619. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med 2019;380:1509–24. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817083
620. Galli M, Andreotti F, Porto I, Crea F. Intracranial haemorrhages vs. stent thromboses with direct oral anticoagulant plus single antiplatelet agent or triple antithrombotic therapy: a meta-analysis of randomized trials in atrial fibrillation and percutaneous coronary intervention/acute coronary syndrome patients. Europace 2020;22:538–46. https://doi.org/10.1093/europace/euz345
621. Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, Eckardt L, Lewalter T, Vranckx P, et al. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. Eur Heart J 2019;40:3757–67. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz732
622. Alexander JH, Wojdyla D, Vora AN, Thomas L, Granger CB, Goodman SG, et al. Risk/benefit tradeoff of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation early and late after an acute coronary syndrome or percutaneous coronary intervention: insights from AUGUSTUS. Circulation 2020;141:1618–27. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046534
623. Lip GYH, Collet JP, Haude M, Byrne R, Chung EH, Fauchier L, et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). Europace 2019;21:192–3. https://doi.org/10.1093/europace/euy174
624. Oldgren J, Steg PG, Hohnloser SH, Lip GYH, Kimura T, Nordaby M, et al. Dabigatran dual therapy with ticagrelor or clopidogrel after percutaneous coronary intervention in atrial fibrillation patients with or without acute coronary syndrome: a subgroup analysis from the RE-DUAL PCI trial. Eur Heart J 2019;40:1553–62. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz059
625. Rubboli A. Oral anticoagulation alone for concomitant stable coronary artery disease and atrial fibrillation: a definitive strategy? Int J Cardiol 2018;264:95–6. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.04.023
626. Patti G, Pecen L, Lucerna M, Huber K, Rohla M, Renda G, et al. Outcomes of anticoagulated patients with atrial fibrillation treated with or without antiplatelet therapy—a pooled analysis from the PREFER in AF and PREFER in AF PROLONGATON registries. Int J Cardiol 2018;270:160–6. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.06.098
627. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. N Engl J Med 2019;381:1103–13. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1904143
628. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2020;41:543–603. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405
629. Bjorklund E, Nielsen SJ, Hansson EC, Karlsson M, Wallinder A, Martinsson A, et al. Secondary prevention medications after coronary artery bypass grafting and long-term survival: a population-based longitudinal study from the SWEDEHEART registry. Eur Heart J 2020;41:1653–61. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz714
630. Mangano DT. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. N Engl J Med 2002;347:1309–17. https://doi.org/10.1056/NEJMoa020798
631. Sousa-Uva M, Storey R, Huber K, Falk V, Leite-Moreira AF, Amour J, et

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

al. Expert position paper on the management of antiplatelet therapy in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Eur Heart J 2014;35:1510–4. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu158
632. Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, Collet J-P, Landoni G, Castella M, et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2018;53:5–33. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx314
633. Shaw JR, Li N, Vanassche T, Coppens M, Spyropoulos AC, Syed S, et al. Predictors of preprocedural direct oral anticoagulant levels in patients having an elective surgery or procedure. Blood Adv 2020;4:3520–7. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002335
634. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Europace 2021;23:1612–76. https://doi.org/10.1093/europace/euab065
635. Sandner S, Redfors B, Angiolillo DJ, Audisio K, Fremes SE, Janssen PWA, et al. Association of dual antiplatelet therapy with ticagrelor with vein graft failure after coronary artery bypass graft surgery: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2022;328:554–62. https://doi.org/10.1001/jama.2022.11966
636. Kulik A, Le May MR, Voisine P, Tardif J-C, DeLarochelliere R, Naidoo S, et al. Aspirin plus clopidogrel versus aspirin alone after coronary artery bypass grafting: the clopidogrel after surgery for coronary artery disease (CASCADE) trial. Circulation 2010;122:2680–7. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.978007
637. Zhao Q, Zhu Y, Xu Z, Cheng Z, Mei J, Chen X, et al. Effect of ticagrelor plus aspirin, ticagrelor alone, or aspirin alone on saphenous vein graft patency 1 year after coronary artery bypass grafting: a randomized clinical trial. JAMA 2018;319:1677–86. https://doi.org/10.1001/jama.2018.3197
638. Filardo G, Damiano RJ Jr, Ailawadi G, Thourani VH, Pollock BD, Sass DM, et al. Epidemiology of new-onset atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery. Heart 2018;104:985–92. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312150
639. Benedetto U, Gaudino MF, Dimagli A, Gerry S, Gray A, Lees B, et al. Postoperative atrial fibrillation and long-term risk of stroke after isolated coronary artery bypass graft surgery. Circulation 2020;142:1320–9. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046940
640. Taha A, Nielsen SJ, Franzen S, Rezk M, Ahlsson A, Friberg L, et al. Stroke risk stratification in patients with postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. J Am Heart Assoc 2022;11:e024703. https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024703
641. Butt JH, Xian Y, Peterson ED, Olsen PS, Rørth R, Gundlund A, et al. Long-term thromboembolic risk in patients with postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery and patients with nonvalvular atrial fibrillation. JAMA Cardiol 2018;3:417–24. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.0405
642. Taha A, Nielsen SJ, Bergfeldt L, Ahlsson A, Friberg L, Björck S, et al. New-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting and long-term outcome: a population-based nationwide study from the SWEDEHEART registry. J Am Heart Assoc 2021;10:e017966. https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017966
643. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. Circulation 2010;122:2619–33. https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318202f701
644. Abraham NS, Noseworthy PA, Inselman J, Herrin J, Yao X, Sangaralingham LR, et al. Risk of gastrointestinal bleeding increases with combinations of antithrombotic agents and patient age. Clin Gastroenterol Hepatol 2020;18:337–46.e19. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.05.017
645. Li L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM, on behalf of the Oxford Vascular Study. Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study. Lancet 2017;390:490–9. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30770-5
646. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, et al. Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. Gastroenterology 2019;157:682–91.e2. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.05.056
647. Ahn HJ, Lee SR, Choi EK, Rhee TM, Kwon S, Oh S, et al. Protective effect of proton-pump inhibitor against gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol 2022;88:4676–87. https://doi.org/10.1111/bcp.15478
648. Shang YS, Zhong PY, Ma Y, Bai N, Niu Y, Wang Z-L. Efficacy and safety of proton pump inhibitors in patients with coronary artery diseases receiving oral antiplatelet agents and/or anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. J Cardiovasc Pharmacol 2022;80:1–12. https://doi.org/10.1097/fjc.0000000000001284
649. Lin Y, Cai Z, Dong S, Liu H, Pang X, Chen Q, et al. Comparative efficacy and safety of antiplatelet or anticoagulant therapy in patients with chronic coronary syndromes after percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis of randomized controlled trials. Front Pharmacol 2022;13:992376. https://doi.org/10.3389/fphar. 2022.992376
650. Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, et al. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. Circulation 2012;125:2015–26. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.071589
651. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. Circulation 2012;125:505–13. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.059022
652. Schulz-Schupke S, Byrne RA, Ten Berg JM, Neumann FJ, Han Y, Adriaenssens T, et al. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs.12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. Eur Heart J 2015;36:1252–63. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu523
653. Han Y, Xu B, Xu K, Guan C, Jing Q, Zheng Q, et al. Six versus 12 months of dual antiplatelet therapy after implantation of biodegradable polymer sirolimus-eluting stent: randomized substudy of the I-LOVE-IT 2 trial. Circ Cardiovasc Interv 2016;9:e003145. https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003145
654. Hong SJ, Shin DH, Kim JS, Kim BK, Ko YG, Choi D, et al. 6-Month versus 12-month dual-antiplatelet therapy following long everolimus-eluting stent implantation: the IVUS-XPL randomized clinical trial. JACC Cardiovasc Interv 2016;9:1438–46. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.04.036
655. Kim BK, Hong MK, Shin DH, Nam CM, Kim JS, Ko YG, et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). J Am Coll Cardiol 2012;60:1340–8. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.06.043
656. Feres F, Costa RA, Abizaid A, Leon MB, Marin-Neto JA, Botelho RV, et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. JAMA 2013;310:2510–22. https://doi.org/10.1001/jama.2013.282183
657. Valgimigli M, Gragnano F, Branca M, Franzone A, Baber U, Jang Y, et al. P2Y12 inhibitor monotherapy or dual antiplatelet therapy after coronary revascularisation: individual patient level meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2021;373:n1332. https://doi.org/10.1136/bmj.n1332
658. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2014;383:955–62. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0
659. Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, Dagres N, Hindricks G, Collet JP, et al. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. Europace 2020;22:33–46. https://doi.org/10.1093/europace/euz259
660. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. Lancet 2010;376:975–83. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61194-4
661. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Sibbing D, et al. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE trial. J Am Coll Cardiol 2015;65:1619–29. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.02.050
662. Proietti M, Airaksinen KEJ, Rubboli A, Schlitt A, Kiviniemi T, Karjalainen PP, et al. Time in therapeutic range and major adverse outcomes in atrial fibrillation patients undergoing percutaneous coronary intervention: the Atrial Fibrillation Undergoing Coronary Artery Stenting (AFCAS) registry. Am Heart J 2017;190:86–93. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.05.016
663. McDowell TY, Lawrence J, Florian J, Southworth MR, Grant S, Stockbridge N. Relationship between international normalized ratio and outcomes in modern trials with warfarin controls. Pharmacotherapy 2018;38:899–906. https://doi.org/10.1002/phar.2161
664. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. N Engl J Med 2010;363:1909–17. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007964
665. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. Gut 2006;55:1731–8. https://doi.org/10.1136/gut.2005.080754
666. Scally B, Emberson JR, Spata E, Reith C, Davies K, Halls H, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018;3:231–41. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30037-2
667. Cea Soriano L, Fowkes FGR, Allum AM, Johansson S, Garcia Rodriguez LA. Predictors of bleeding in patients with symptomatic peripheral artery disease: a cohort study using the health improvement network in the United Kingdom. Thromb Haemost 2018;118:1101–12. https://doi.org/10.1055/s-0038-1646923
668. Han Y, Liao Z, Li Y, Zhao X, Ma S, Bao D, et al. Magnetically controlled capsule endoscopy for assessment of antiplatelet therapy-induced gastrointestinal injury. J Am Coll Cardiol 2022;79:116–28. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.10.028
669. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus state-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

ment from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J 2017;38:2459–72. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144
670. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:1670–81. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61350-5
671. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. Lancet 2015;385:1397–405. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61368-4
672. Ridker PM, Mora S, Rose L; Jupiter Trial Study Group. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. Eur Heart J 2016;37:1373–9. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw046
673. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovas P, Bray S, Kiru G, et al. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. Eur J Prev Cardiol 2021;28:1279–89. https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa047
674. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387–97. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489
675. 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;376:1713–22. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664
676. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2018;379:2097–107. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174
677. O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, Atar D, Keech A, Kuder JF, et al. Long-term evolocumab in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease. Circulation 2022;146:1109–19. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061620
678. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. Eur J Prev Cardiol 2020;27:593–603. https://doi.org/10.1177/2047487319864671
679. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. N Engl J Med 2019;380:1022–32. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803917
680. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. New Engl J Med 2023;388:1353–64. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024
681. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. N Engl J Med 2020;382:1507–19. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387
682. Patti G, Cannon CP, Murphy SA, Mega S, Pasceri V, Briguori C, et al. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. Circulation 2011;123:1622–32. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.002451
683. SOLVD Investigators; Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991;325:293–302. https://doi.org/10.1056/NEJM199108013250501
684. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction — results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. N Engl J Med 1992;327:669–77. https://doi.org/10.1056/NEJM199209033271001
685. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Lancet 2000;355:1575–81. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02212-1
686. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators; Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000;342:145–53. https://doi.org/10.1056/NEJM200001203420301
687. Fox KM; EURopean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003;362:782–8. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14286-9
688. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019;380:347–57. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389
689. Patel A; ADVANCE Collaborative Group; MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370:829–40. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61303-8
690. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2004;351:2058–68. https://doi.org/10.1056/NEJMoa042739
691. Bangalore S, Fakheri R, Wandel S, Toklu B, Wandel J, Messerli FH. Renin angiotensin system inhibitors for patients with stable coronary artery disease without heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. BMJ 2017;356:j4. https://doi.org/10.1136/bmj.j4
692. Prosser HC, Peck KY, Dinh D, Roberts L, Chandrasekhar J, Brennan A, et al. Role of renin-angiotensin system antagonists on long-term mortality post-percutaneous coronary intervention in reduced and preserved ejection fraction. Clin Res Cardiol 2022;111:776–86. https://doi.org/10.1007/s00392-021-01985-x
693. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014;371:993–1004. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077
694. Mogensen UM, Kober L, Kristensen SL, Jhund PS, Gong J, Lefkowitz MP, et al. The effects of sacubitril/valsartan on coronary outcomes in PARADIGM-HF. Am Heart J 2017;188:35–41. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.02.034
695. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117–28. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720
696. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, Mahaffey KW, Fulcher G, Meininger G, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study–Renal (CANVAS-R): a randomized, placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab 2017;19:387–93. https://doi.org/10.1111/dom.12829
697. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. N Engl J Med 2020;383:1425–35. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004967
698. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. JAMA Cardiol 2021;6:148–58. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4511
699. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis. Diabetes Care 2016;39:1115–22. https://doi.org/10.2337/dc16-0542
700. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;377:644–57. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925
701. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, Schumacher CA, Fiolet JWT, Koeman A, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na+/H+ exchanger, lowering of cytosolic Na+ and vasodilation. Diabetologia 2018;61:722–6. https://doi.org/10.1007/s00125-017-4509-7
702. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors: a state-of-the-art review. JACC Basic Transl Sci 2020;5:632–44. https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.02.004
703. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:776–85. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30249-9
704. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019;381:1995–2008. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303
705. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med 2020;383:1413–24. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190
706. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med 2021;385:1451–61. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038
707. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. N Engl J Med 2022;387:1089–98. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286
708. Razuk V, Chiarito M, Cao D, Nicolas J, Pivato CA, Camaj A, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with and without a history of heart failure: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2022;8:557–67. https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvac001
709. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) wth the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2023;44:3627–39. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195
710. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, Ramasundarahettige C, Pratley R, Lopes RD, et al. Cardiovascular and renal outcomes with efpeglenatide in type 2 diabetes. N Engl J Med 2021;385:896–907. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108269
711. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2021;9:653–62. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00203-5
712. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. N Engl J Med 2017;377:1119–31. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914
713. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, et al. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. N Engl J Med 2019;380:752–62. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809798
714. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. N Engl J Med 2019;381:2497–505. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912388
715. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. N Engl J Med 2020;383:1838–47. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021372
716. Andreis A, Imazio M, Piroli F, Avondo S, Casula M, Paneva E, et al. Efficacy and safety of colchicine for the prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis on 12 869 patients. Eur J Prev Cardiol 2022;28:1916–25. https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab045
717. Abdallah MS, Wang K, Magnuson EA, Osnabrugge RL, Kappetein AP, Morice MC, et al. Quality of life after surgery or DES in patients with 3-vessel or left main disease. J Am Coll Cardiol 2017;69:2039–50. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.031
718. Bittl JA, He Y, Jacobs AK, Yancy CW, Normand SLT; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Bayesian methods affirm the use of percutaneous coronary intervention to improve survival in patients with unprotected left main coronary artery disease. Circulation 2013;127:2177–85. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000646
719. Yusuf S, Zucker D, Passamani E, Peduzzi P, Takaro T, Fisher LD, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. Lancet 1994;344:563–70. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)91963-1
720. Takaro T, Peduzzi P, Detre KM, Hultgren HN, Murphy ML, van der Bel-Kahn J, et al. Survival in subgroups of patients with left main coronary artery disease. Veterans Administration Cooperative Study of surgery for coronary arterial occlusive disease. Circulation 1982;66:14–22. https://doi.org/10.1161/01.cir.66.1.14
721. Talano JV, Scanlon PJ, Meadows WR, Kahn M, Pifarre R, Gunnar RM. Influence of surgery on survival in 145 patients with left main coronary artery disease. Circulation 1975;52:I105–111.
722. European Coronary Surgery Study Group. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. European Coronary Surgery Study Group. Lancet 1982;320:1173–80. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(82)91200-4
723. Coronary artery surgery study (CASS). A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. Circulation 1983;68:939–50. https://doi.org/10.1161/01.CIR.68. 5.939
724. Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. New Engl J Med 1984;311:1333–9. https://doi.org/10.1056/nejm198411223112102
725. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, daCosta BR, Rutjes AW, Di Nisio M, et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. BMJ 2014;348:g3859. https://doi.org/10.1136/bmj.g3859
726. Miller RJH, Bonow RO, Gransar H, Park R, Slomka PJ, Friedman JD, et al. Percutaneous or surgical revascularization is associated with survival benefit in stable coronary artery disease. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2020;21:961–70. https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa083
727. Doenst T, Bonow RO, Bhatt DL, Falk V, Gaudino M. Improving terminology to describe coronary artery procedures: JACC review topic of the week. J Am Coll Cardiol 2021;78:180–8. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.05.010
728. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, Ahn JM, Boersma E, Christiansen EH, et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. Lancet 2018;391:939–48. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30423-9
729. Perera D, Clayton T, O'Kane PD, Greenwood JP, Weerackody R, Ryan M, et al. Percutaneous revascularization for ischemic left ventricular dysfunction. N Engl J Med 2022;387:1351–60. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206606
730. Sabatine MS, Bergmark BA, Murphy SA, O'Gara PT, Smith PK, Serruys PW, et al. Percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in left main coronary artery disease: an individual patient data meta-analysis. Lancet 2021;398:2247–57. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02334-5
731. Serruys PW, Ono M, Garg S, Hara H, Kawashima H, Pompilio G, et al. Percutaneous coronary revascularization: JACC historical breakthroughs in perspective. J Am Coll Cardiol 2021;78:384–407. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.05.024
732. Bangalore S, Maron David J, Stone Gregg W, Hochman Judith S. Routine revascularization versus initial medical therapy for stable ischemic heart disease. Circulation 2020;142:841–57. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048194
733. Soares A, Boden WE, Hueb W, Brooks MM, Vlachos HEA, O'Fee K, et al. Death and myocardial infarction following initial revascularization versus optimal medical therapy in chronic coronary syndromes with myocardial ischemia: a systematic review and meta-analysis of contemporary randomized controlled trials. J Am Heart Assoc 2021;10:e019114. https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019114
734. Kumar A, Doshi R, Khan SU, Shariff M, Baby J, Majmundar M, et al. Revascularization or optimal medical therapy for stable ischemic heart disease: a Bayesian meta-analysis of contemporary trials. Cardiovasc Revasc Med 2022;40:42–7. https://doi.org/10.1016/j.carrev.2021.12.005
735. Wang HY, Xu B, Dou K, Guan C, Song L, Huang Y, et al. Implications of periprocedural myocardial biomarker elevations and commonly used MI definitions after left main PCI. JACC Cardiovasc Interv 2021;14:1623–34. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.05.006
736. Bulluck H, Paradies V, Barbato E, Baumbach A, Bøtker HE, Capodanno D, et al. Prognostically relevant periprocedural myocardial injury and infarction associated with percutaneous coronary interventions: a Consensus Document of the ESC Working Group on Cellular Biology of the Heart and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2021;42:2630–42. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab271
737. Chaitman BR, Alexander KP, Cyr DD, Berger JS, Reynolds HR, Bangalore S, et al. Myocardial infarction in the ISCHEMIA Trial: impact of different definitions on incidence, prognosis, and treatment comparisons. Circulation 2021;143:790–804. https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.047987
738. Redfors B, Stone GW, Alexander JH, Bates ER, Bhatt DL, Biondi-Zoccai G, et al. Outcomes according to coronary revascularization modality in the ISCHEMIA trial. J Am Coll Cardiol 2024;83:549–58. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.11.002
739. Navarese EP, Lansky AJ, Farkouh ME, Grzelakowska K, Bonaca MP, Gorog DA, et al. Effects of elective coronary revascularization vs medical therapy alone on noncardiac mortality: a meta-analysis. JACC Cardiovasc Interv 2023;16:1144–56. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2023.02.030
740. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng THK, Tay WT, et al. Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: a nationwide cohort study. Circ Heart Fail 2017;10:e003875. https://doi.org/10.1161/circheartfailure.117.003875
741. Panza JA, Chrzanowski L, Bonow RO. Myocardial viability assessment before surgical revascularization in ischemic cardiomyopathy: JACC review topic of the week. J Am Coll Cardiol 2021;78:1068–77. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.004
742. Rahimtoola SH, Dilsizian V, Kramer CM, Marwick TH, Vanoverschelde JL. Chronic ischemic left ventricular dysfunction: from pathophysiology to imaging and its integration into clinical practice. JACC Cardiovasc Imaging 2008;1:536–55. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2008.05.009
743. Kunadian V, Zaman A, Qiu W. Revascularization among patients with severe left ventricular dysfunction: a meta-analysis of observational studies. Eur J Heart Fail 2011;13:773–84. https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr037
744. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2002;39:1151–8. https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01726-6
745. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman M, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). J Am Coll Cardiol 2007;50:2002–12. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.09.006
746. Mc Ardle B, Shukla T, Nichol G, deKemp RA, Bernick J, Guo A, et al. Long-term followup of outcomes with F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction secondary to coronary disease. Circ Cardiovasc Imaging 2016;9:e004331. https://doi.org/10.1161/circimaging.115.004331
747. D'Egidio G, Nichol G, Williams KA, Guo A, Garrard L, deKemp R, et al. Increasing benefit from revascularization is associated with increasing amounts of myocardial hibernation: a substudy of the PARR-2 trial. JACC Cardiovasc Imaging 2009;2:1060–8. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.02.017
748. Ling LF, Marwick TH, Flores DR, Jaber WA, Brunken RC, Cerqueira MD, et al. Identification of therapeutic benefit from revascularization in patients with left ventricular systolic dysfunction: inducible ischemia versus hibernating myocardium. Circ Cardiovasc Imaging 2013;6:363–72. https://doi.org/10.1161/circimaging.112.000138
749. Petrie MC, Jhund PS, She L, Adlbrecht C, Doenst T, Panza JA, et al. Ten-year outcomes after coronary artery bypass grafting according to age in patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction: an analysis of the extended follow-up of the STICH Trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure). Circulation 2016;134:1314–24. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024800
750. Panza JA, Ellis AM, Al-Khalidi HR, Holly TA, Berman DS, Oh JK, et al. Myocardial viability and long-term outcomes in ischemic cardiomyopathy. N Engl J Med 2019;381:739–48. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1807365
751. Wolff G, Dimitroulis D, Andreotti F, Kołodziejczak M, Jung C, Scicchitano P, et al. Survival benefits of invasive versus conservative strategies in heart failure in patients with reduced ejection fraction and coronary artery disease: a meta-analysis. Circ Heart Fail 2017;10:e003255. https://doi.org/10.1161/circheartfailure.116.003255
752. Sun LY, Gaudino M, Chen RJ, Bader Eddeen A, Ruel M. Long-term outcomes in patients with severely reduced left ventricular ejection fraction undergoing percutaneous coronary intervention vs coronary artery bypass grafting. JAMA Cardiol 2020;5:631–41. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0239
753. Völz S, Redfors B, Angerås O, Ioanes D, Odenstedt J, Koul S, et al. Long-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

term mortality in patients with ischaemic heart failure revascularized with coronary artery bypass grafting or percutaneous coronary intervention: insights from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). Eur Heart J 2021;42:2657–64. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab273
754. Ono M, Garg S, Onuma Y, Serruys PW. Coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention in ischaemic heart failure. Can reliable treatment decisions in high-risk patients be based on non-randomized data? Eur Heart J 2021;42:2665–9. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab349
755. Perera D, Ryan M, Morgan HP, Greenwood JP, Petrie MC, Dodd M, et al. Viability and outcomes with revascularization or medical therapy in ischemic ventricular dysfunction: a prespecified secondary analysis of the REVIVED-BCIS2 trial. JAMA Cardiol 2023;8:1154–61. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.3803
756. Ryan M, Morgan H, Chiribiri A, Nagel E, Cleland J, Perera D. Myocardial viability testing: all STICHed up, or about to be REVIVED? Eur Heart J 2022;43:118–26. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab729
757. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GBJ, Hayes SW, Hartigan PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. Circulation 2008;117:1283–91. https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.743963
758. Gaudino M, Andreotti F, Kimura T. Current concepts in coronary artery revascularisation. Lancet 2023;401:1611–28. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00459-2
759. Kim T, Kang DY, Kim S, Lee JH, Kim AR, Lee YJ, et al. Impact of complete or incomplete revascularization for left main coronary disease: the extended PRECOMBAT study. JACC Asia 2023;3:65–74. https://doi.org/10.1016/j.jacasi.2022.10.007
760. Farooq V, Serruys PW, Bourantas CV, Zhang Y, Muramatsu T, Feldman T, et al. Quantification of incomplete revascularization and its association with five-year mortality in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery (SYNTAX) trial validation of the residual SYNTAX score. Circulation 2013;128:141–51. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001803
761. Gallinoro E, Paolisso P, Di Gioia G, Bermpeis K, Fernandez-Peregrina E, Candreva A, et al. Deferral of coronary revascularization in patients with reduced ejection fraction based on physiological assessment: impact on long-term survival. J Am Heart Assoc 2022;11:e026656. https://doi.org/10.1161/JAHA.122.026656
762. Ahn JM, Park DW, Lee CW, Chang M, Cavalcante R, Sotomi Y, et al. Comparison of stenting versus bypass surgery according to the completeness of revascularization in severe coronary artery disease: patient-level pooled analysis of the SYNTAX, PRECOMBAT, and BEST trials. JACC Cardiovasc Interv 2017;10:1415–24. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.04.037
763. Girerd N, Magne J, Rabilloud M, Charbonneau E, Mohamadi S, Pibarot P, et al. The impact of complete revascularization on long-term survival is strongly dependent on age. Ann Thorac Surg 2012;94:1166–72. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.05.023
764. Werner GS, Martin-Yuste V, Hildick-Smith D, Boudou N, Sianos G, Gelev V, et al. A randomized multicentre trial to compare revascularization with optimal medical therapy for the treatment of chronic total coronary occlusions. Eur Heart J 2018;39:2484–93. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy220
765. Lee SW, Lee PH, Ahn JM, Park DW, Yun SC, Han S, et al. Randomized trial evaluating percutaneous coronary intervention for the treatment of chronic total occlusion. Circulation 2019;139:1674–83. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.031313
766. Simsek B, Kostantinis S, Karacsonyi J, Alaswad K, Megaly M, Karmpaliotis D, et al. A systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of patients undergoing chronic total occlusion percutaneous coronary intervention. J Invasive Cardiol 2022;34:E763–75.
767. Werner GS, Hildick-Smith D, Martin Yuste V, Boudou N, Sianos G, Gelev V, et al. Three-year outcomes of a randomized multicentre trial comparing revascularization and optimal medical therapy for chronic total coronary occlusions (EuroCTO). EuroIntervention 2023;19:571–9. https://doi.org/10.4244/eij-d-23-00312
768. Takahashi K, Serruys PW, Gao C, Ono M, Wang R, Thuijs DJFM, et al. Ten-year allcause death according to completeness of revascularization in patients with threevessel disease or left main coronary artery disease: insights from the SYNTAX Extended survival study. Circulation 2021;144:96–109. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046289
769. Leviner DB, Torregrossa G, Puskas JD. Incomplete revascularization: what the surgeon needs to know. Ann Cardiothorac Surg 2018;7:463–9. https://doi.org/10.21037/acs.2018.06.07
770. Gaba P, Gersh BJ, Ali ZA, Moses JW, Stone GW. Complete versus incomplete coronary revascularization: definitions, assessment and outcomes. Nat Rev Cardiol 2021;18:155–68. https://doi.org/10.1038/s41569-020-00457-5
771. Lamy A, Eikelboom J, Sheth T, Connolly S, Bosch J, Fox KAA, et al. Rivaroxaban, aspirin, or both to prevent early coronary bypass graft occlusion: the COMPASS-CABG study. J Am Coll Cardiol 2019;73:121–30. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.048
772. Xenogiannis I, Zenati M, Bhatt DL, Rao SV, Rodés-Cabau J, Goldman S, et al. Saphenous vein graft failure: from pathophysiology to prevention and treatment strategies. Circulation 2021;144:728–45. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052163
773. Han Z, Zhang G, Chen Y. Early asymptomatic graft failure in coronary artery bypass grafting: a study based on computed tomography angiography analysis. J Cardiothorac Surg 2023;18:98. https://doi.org/10.1186/s13019-023-02199-0
774. Head SJ, Borgermann J, Osnabrugge RL, Kieser TM, Falk V, Taggart DP, et al. Coronary artery bypass grafting: Part 2—optimizing outcomes and future prospects. Eur Heart J 2013;34:2873–86. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht284
775. Stone GW. Multivessel PCI on its 40th anniversary: finally a match for CABG? Eur Heart J 2017;38:3135–8. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx528
776. Osnabrugge RL, Speir AM, Head SJ, Fonner CE, Fonner E, Kappetein AP, et al. Performance of EuroSCORE II in a large US database: implications for transcatheter aortic valve implantation. Eur J Cardiothorac Surg 2014;46:400–8; discussion 408. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu033
777. Thuijs D, Habib RH, Head SJ, Puskas JD, Taggart DP, Stone GW, et al. Prognostic performance of the Society of Thoracic Surgeons risk score in patients with left main coronary artery disease undergoing revascularisation: a post hoc analysis of the EXCEL trial. EuroIntervention 2020;16:36–43. https://doi.org/10.4244/EIJ-D-19-00417
778. Reichart D, Rosato S, Nammas W, Onorati F, Dalén M, Castro L, et al. Clinical frailty scale and outcome after coronary artery bypass grafting. Eur J Cardiothorac Surg 2018;54:1102–9. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy222
779. Zhang YJ, Iqbal J, Campos CM, Klaveren DV, Bourantas CV, Dawkins KD, et al. Prognostic value of site SYNTAX score and rationale for combining anatomic and clinical factors in decision making: insights from the SYNTAX trial. J Am Coll Cardiol 2014;64:423–32. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.022
780. Bonaros N, Van Craenenbroeck E. A good operation is not enough, when it comes to frail patients. Eur J Cardiothorac Surg 2023;64:ezad205. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezad205
781. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. EuroIntervention 2005;1:219–27.
782. Byrne RA, Fremes S, Capodanno D, Czerny M, Doenst T, Emberson JR, et al. 2022 Joint ESC/EACTS review of the 2018 guideline recommendations on the revascularization of left main coronary artery disease in patients at low surgical risk and anatomy suitable for PCI or CABG. Eur Heart J 2023;44:4310–20. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad476
783. Calburean PA, Grebenisan P, Nistor IA, Pal K, Vacariu V, Drincal RK, et al. Prediction of 3-year all-cause and cardiovascular cause mortality in a prospective percutaneous coronary intervention registry: machine learning model outperforms conventional clinical risk scores. Atherosclerosis 2022;350:33–40. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.03.028
784. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. Lancet 2013;381:639–50. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60108-7
785. Escaned J, Collet C, Ryan N, Luigi De Maria G, Walsh S, Sabate M, et al. Clinical outcomes of state-of-the-art percutaneous coronary revascularization in patients with de novo three vessel disease: 1-year results of the SYNTAX II study. Eur Heart J 2017;38:3124–34. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx512
786. Cavalcante R, Sotomi Y, Mancone M, Whan Lee C, Ahn JM, Onuma Y, et al. Impact of the SYNTAX scores I and II in patients with diabetes and multivessel coronary disease: a pooled analysis of patient level data from the SYNTAX, PRECOMBAT, and BEST trials. Eur Heart J 2017;38:1969–77. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx138
787. Hara H, Shiomi H, van Klaveren D, Kent DM, Steyerberg EW, Garg S, et al. External validation of the SYNTAX score II 2020. J Am Coll Cardiol 2021;78:1227–38. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.027
788. Modolo R, Chichareon P, van Klaveren D, Dressler O, Zhang Y, Sabik JF, et al. Impact of non-respect of SYNTAX score II recommendation for surgery in patients with left main coronary artery disease treated by percutaneous coronary intervention: an EXCEL substudy. Eur J Cardiothorac Surg 2020;57:676–83. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz274
789. Takahashi K, Serruys PW, Fuster V, Farkouh ME, Spertus JA, Cohen DJ, et al. Redevelopment and validation of the SYNTAX score II to individualise decision making between percutaneous and surgical revascularisation in patients with complex coronary artery disease: secondary analysis of the multicentre randomised controlled SYNTAXES trial with external cohort validation. Lancet 2020;396:1399–412. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32114-0
790. De Silva K, Morton G, Sicard P, Chong E, Indermuehle A, Clapp B, et al. Prognostic utility of BCIS myocardial jeopardy score for classification of coronary disease burden and completeness of revascularization. Am J Cardiol 2013;111:172–7. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.09.012
791. Kapoor JR, Gienger AL, Ardehali R, Varghese R, Perez MV, Sundaram V, et al. Isolated disease of the proximal left anterior descending artery comparing the effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass surgery. JACC Cardiovasc Interv 2008;1:483–91. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2008.07.001
792. Thiele H, Neumann-Schniedewind P, Jacobs S, Boudriot E, Walther T, Mohr FW, et al. Randomized comparison of minimally invasive direct coronary artery bypass surgery versus sirolimus-eluting stenting in isolated proximal left anterior descending coronary artery stenosis. J Am Coll Cardiol 2009;53:2324–31. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.032
793. Blazek S, Holzhey D, Jungert C, Borger MA, Fuernau G, Desch S, et al. Comparison of bare-metal stenting with minimally invasive bypass sur-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

gery for stenosis of the left anterior descending coronary artery: 10-year follow-up of a randomized trial. JACC Cardiovasc Interv 2013;6:20–6. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2012.09.008
794. Blazek S, Rossbach C, Borger MA, Fuernau G, Desch S, Eitel I, et al. Comparison of sirolimus-eluting stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery: 7-year follow-up of a randomized trial. JACC Cardiovasc Interv 2015;8:30–8. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.08.006
795. Thuijs D, Kappetein AP, Serruys PW, Mohr FW, Morice MC, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial. Lancet 2019;394:1325–34. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31997-x
796. Gianoli M, de Jong AR, Jacob KA, Namba HF, van der Kaaij NP, van der Harst P, et al. Minimally invasive surgery or stenting for left anterior descending artery disease— meta-analysis. Int J Cardiol Heart Vasc 2022;40:101046. https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2022.101046
797. Patel NC, Hemli JM, Seetharam K, Singh VP, Scheinerman SJ, Pirelli L, et al. Minimally invasive coronary bypass versus percutaneous coronary intervention for isolated complex stenosis of the left anterior descending coronary artery. J Thorac Cardiovasc Surg 2022;163:1839–46.e1. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.04.171
798. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Engl J Med 2009;360:961–72. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804626
799. Giacoppo D, Colleran R, Cassese S, Frangieh AH, Wiebe J, Joner M, et al. Percutaneous coronary intervention vs coronary artery bypass grafting in patients with left main coronary artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. JAMA Cardiol 2017;2:1079–88. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.2895
800. Palmerini T, Serruys P, Kappetein AP, Genereux P, Riva DD, Reggiani LB, et al. Clinical outcomes with percutaneous coronary revascularization vs coronary artery bypass grafting surgery in patients with unprotected left main coronary artery disease: a meta-analysis of 6 randomized trials and 4,686 patients. Am Heart J 2017;190:54–63. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.05.005
801. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. N Engl J Med 2012;367:2375–84. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211585
802. Ahmad Y, Howard JP, Arnold AD, Cook CM, Prasad M, Ali ZA, et al. Mortality after drug-eluting stents vs. coronary artery bypass grafting for left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J 2020;41:3228–35. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa135
803. Kuno T, Ueyama H, Rao SV, Cohen MG, Tamis-Holland JE, Thompson C, et al. Percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft surgery for left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized trials. Am Heart J 2020;227:9–10. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.06.001
804. D'Ascenzo F, De Filippo O, Elia E, Doronzo MP, Omedè P, Montefusco A, et al. Percutaneous vs. surgical revascularization for patients with unprotected left main stenosis: a meta-analysis of 5-year follow-up randomized controlled trials. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2021;7:476–85. https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa041
805. Hildick-Smith D, Egred M, Banning A, Brunel P, Ferenc M, Hovasse T, et al. The European bifurcation club Left Main Coronary Stent study: a randomized comparison of stepwise provisional vs. systematic dual stenting strategies (EBC MAIN). Eur Heart J 2021;42:3829–39. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab283
806. Kandzari DE, Gershlick AH, Serruys PW, Leon MB, Morice MC, Simonton CA, et al. Outcomes among patients undergoing distal left main percutaneous coronary intervention. Circ Cardiovasc Interv 2018;11:e007007. https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007007
807. Choi KH, Song YB, Lee JM, Park TK, Yang JH, Hahn JY, et al. Prognostic effects of treatment strategies for left main versus non-left main bifurcation percutaneous coronary intervention with current-generation drug-eluting stent. Circ Cardiovasc Interv 2020;13:e008543. https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008543
808. Ninomiya K, Serruys PW, Garg S, Gao C, Masuda S, Lunardi M, et al. Predicted and observed mortality at 10 years in patients with bifurcation lesions in the SYNTAX trial. JACC Cardiovasc Interv 2022;15:1231–42. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.04.025
809. Wang HY, Zhang R, Dou K, Huang Y, Xie L, Qiao Z, et al. Left main bifurcation stenting: impact of residual ischaemia on cardiovascular mortality. Eur Heart J 2023;44:4324–36. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad318
810. Holm NR, Andreasen LN, Neghabat O, Laanmets P, Kumsars I, Bennett J, et al. OCT or angiography guidance for PCI in complex bifurcation lesions. N Engl J Med 2023;389:1477–87. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307770
811. Xu B, Redfors B, Yang Y, Qiao S, Wu Y, Chen J, et al. Impact of operator experience and volume on outcomes after left main coronary artery percutaneous coronary intervention. JACC Cardiovasc Interv 2016;9:2086–93. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.08.011
812. Kinnaird T, Gallagher S, Anderson R, Sharp A, Farooq V, Ludman P, et al. Are higher operator volumes for unprotected left main stem percutaneous coronary intervention associated with improved patient outcomes? A survival analysis of 6724 procedures from the British Cardiovascular Intervention Society National Database. Circ Cardiovasc Interv 2020;13:e008782. https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008782
813. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Ståhle E, Colombo A, et al. Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery Trial. Circulation 2014;129:2388–94. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006689
814. Park SJ, Kim YH, Park DW, Yun SC, Ahn JM, Song HG, et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. N Engl J Med 2011;364:1718–27. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100452
815. Ahn JM, Roh JH, Kim YH, Park DW, Yun SC, Lee PH, et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease: 5-year outcomes of the PRECOMBAT study. J Am Coll Cardiol 2015;65:2198–206. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.033
816. Park DW, Ahn JM, Park H, Yun SC, Kang DY, Lee PH, et al. Ten-year outcomes after drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting for left main coronary disease: extended follow-up of the PRECOMBAT trial. Circulation 2020;141:1437–46. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046039
817. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Ståhle E, Colombo A, et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. Circulation 2010;121:2645–53. https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.899211
818. Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, Morice MC, Holmes DR, Ståhle E, et al. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. Eur Heart J 2011;32:2125–34. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr213
819. Makikallio T, Holm NR, Lindsay M, Spence MS, Erglis A, Menown IBA, et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet 2016;388:2743–52. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32052-9
820. Holm NR, Makikallio T, Lindsay MM, Spence MS, Erglis A, Menown IBA, et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in the treatment of unprotected left main stenosis: updated 5-year outcomes from the randomised, non-inferiority NOBLE trial. Lancet 2020;395:191–9. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32972-1
821. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, Simonton CA, Généreux P, Puskas J, et al. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. N Engl J Med 2016;375:2223–35. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610227
822. Stone GW, Kappetein AP, Sabik JF, Pocock SJ, Morice MC, Puskas J, et al. Five-year outcomes after PCI or CABG for left main coronary disease. N Engl J Med 2019;381:1820–30. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1909406
823. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Ståhle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. Lancet 2013;381:629–38. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60141-5
824. Farkouh ME, Domanski M, Dangas GD, Godoy LC, Mack MJ, Siami FS, et al. Long-term survival following multivessel revascularization in patients with diabetes: the FREEDOM follow-on study. J Am Coll Cardiol 2019;73:629–38. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.001
825. Parasca CA, Head SJ, Milojevic M, Mack MJ, Serruys PW, Morice MC, et al. Incidence, characteristics, predictors, and outcomes of repeat revascularization after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting: the SYNTAX trial at 5 years. JACC Cardiovasc Interv 2016;9:2493–507. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.09.044
826. van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, Barbato E, Baumbach A, Engstrøm T, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. Lancet 2015;386:1853–60. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00057-4
827. Zimmermann FM, Ding VY, Pijls NHJ, Piroth Z, van Straten AHM, Szekely L, et al. Fractional flow reserve-guided pci or coronary bypass surgery for 3-vessel coronary artery disease: 3-year follow-up of the FAME 3 trial. Circulation 2023;148:950–8. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065770
828. Piroth Z, Otsuki H, Zimmermann FM, Ferenci T, Keulards DCJ, Yeung AC, et al. Prognostic value of measuring fractional flow reserve after percutaneous coronary intervention in patients with complex coronary artery disease: insights from the FAME 3 trial. Circ Cardiovasc Interv 2022;15:884–91. https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.122.012542
829. Collison D, Didagelos M, Aetesam-Ur-Rahman M, Copt S, McDade R, McCartney P, et al. Post-stenting fractional flow reserve vs coronary angiography for optimization of percutaneous coronary intervention (TARGET-FFR). Eur Heart J 2021;42:4656–68. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab449
830. Patel MR, Jeremias A, Maehara A, Matsumura M, Zhang Z, Schneider J, et al. 1-Year outcomes of blinded physiological assessment of residual ischemia after successful PCI: DEFINE PCI trial. JACC Cardiovasc Interv 2022;15:52–61. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.09.042
831. Hwang D, Koo BK, Zhang J, Park J, Yang S, Kim M, et al. Prognostic implications of fractional flow reserve after coronary stenting: a systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open 2022;5:e2232842. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022. 32842
832. Collet C, Johnson Nils P, Mizukami T, Fearon WF, Berry C, Sonck J, et

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

al. Impact of post-PCI FFR stratified by coronary artery. JACC Cardiovasc Interv 2023;16:2396–408. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2023.08.018
833. Dai N, Yuan S, Dou K, Zhang R, Hu N, He J, et al. Prognostic implications of prestent pullback pressure gradient and poststent quantitative flow ratio in patients undergoing percutaneous coronary intervention. J Am Heart Assoc 2022;11:e024903. https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024903
834. Dai N, Tang X, Chen Z, Huang D, Duan S, Qian J, et al. Pre-stenting angiography-FFR based physiological map provides virtual intervention and predicts physiological and clinical outcomes. Catheter Cardiovasc Interv 2023;101:1053–61. https://doi.org/10.1002/ccd.30635
835. Kikuta Y, Cook CM, Sharp ASP, Salinas P, Kawase Y, Shiono Y, et al. Pre-angioplasty instantaneous wave-free ratio pullback predicts hemodynamic outcome in humans with coronary artery disease: primary results of the international multicenter iFR GRADIENT registry. JACC Cardiovasc Interv 2018;11:757–67. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.03.005
836. Biscaglia S, Verardi FM, Tebaldi M, Guiducci V, Caglioni S, Campana R, et al. QFR-based virtual PCI or conventional angiography to guide PCI: the AQVA trial. JACC Cardiovasc Interv 2023;16:783–94. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.10.054
837. Bouisset F, Ohashi H, Andreini D, Collet C. (September 19, 2023) Role of coronary computed tomography angiography to optimise percutaneous coronary intervention outcomes. Heart 2024;110:1056–1062
838. Sonck J, Nagumo S, Norgaard BL, Otake H, Ko B, Zhang J, et al. Clinical validation of a virtual planner for coronary interventions based on coronary CT angiography. JACC Cardiovasc Imaging 2022;15:1242–55. doi:10.1016/j.jcmg.2022.02.003
839. Van Belle E, Raposo L, Bravo Baptista S, Vincent F, Porouchani S, Cosenza A, et al. Impact of an interactive CT/FFR(CT) interventional planner on coronary artery disease management decision making. JACC Cardiovasc Imaging 2021;14:1068–70. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.09.040
840. Lee JM, Choi KH, Song YB, Lee JY, Lee SJ, Lee SY, et al. Intravascular imaging-guided or angiography-guided complex PCI. N Engl J Med 2023;388:1668–79. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2216607
841. Ali ZA, Landmesser U, Maehara A, Matsumura M, Shlofmitz RA, Guagliumi G, et al. Optical coherence tomography-guided versus angiography-guided PCI. N Engl J Med 2023;389:1466–76. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2305861
842. Sabik JF III, Blackstone EH, Gillinov AM, Banbury MK, Smedira NG, Lytle BW. Influence of patient characteristics and arterial grafts on freedom from coronary reoperation. J Thorac Cardiovasc Surg 2006;131:90–8. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.05.024
843. Locker C, Schaff HV, Dearani JA, Joyce LD, Park SJ, Burkhart HM, et al. Multiple arterial grafts improve late survival of patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: analysis of 8622 patients with multivessel disease. Circulation 2012;126:1023–30. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084624
844. Lowenstern A, Wu J, Bradley SM, Fanaroff AC, Tcheng JE, Wang TY. Current landscape of hybrid revascularization: a report from the NCDR CathPCI Registry. Am Heart J 2019;215:167–77. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.06.014
845. Ganyukov VI, Kochergin NA, Shilov AA, Tarasov RS, Skupien J, Kozyrin KA, et al. Randomized clinical trial of surgical versus percutaneous versus hybrid multivessel coronary revascularization: 3 years' follow-up. JACC Cardiovasc Interv 2021;14:1163–5. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.02.037
846. Makoul G, Clayman ML. An integrative model of shared decision making in medical encounters. Patient Educ Couns 2006;60:301–12. https://doi.org/10.1016/j.pec.2005.06.010
847. Mulley AG, Trimble C, Elwyn G. Stop the silent misdiagnosis: patients' preferences matter. BMJ 2012;345:e6572. https://doi.org/10.1136/bmj.e6572
848. Hughes TM, Merath K, Chen Q, Sun S, Palmer E, Idrees JJ, et al. Association of shared decision-making on patient-reported health outcomes and healthcare utilization. Am J Surg 2018;216:7–12. https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2018.01.011
849. Nuis RJ, Jadoon A, van Dalen BM, Dulfer K, Snelder SM, Yazdi MT, et al. Patient perspectives on left main stem revascularization strategies, the OPINION-2 study. J Cardiol 2021;77:271–8. https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2020.09.009
850. Oudkerk Pool MD, Hooglugt JQ, Schijven MP, Mulder BJM, Bouma BJ, de Winter RJ, et al. Review of digitalized patient education in cardiology: a future ahead? Cardiology 2021;146:263–71. https://doi.org/10.1159/000512778
851. Lincoln TE, Buddadhumaruk P, Arnold RM, Scheunemann LP, Ernecoff NC, Chang CCH, et al. Association between shared decision-making during family meetings and surrogates' trust in their ICU physician. Chest 2023;163:1214–24. https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.10.028
852. Ayton DR, Barker AL, Peeters G, Berkovic DE, Lefkovits J, Brennan A, et al. Exploring patient-reported outcomes following percutaneous coronary intervention: a qualitative study. Health Expect 2018;21:457–65. https://doi.org/10.1111/hex.12636
853. Kipp R, Lehman J, Israel J, Edwards N, Becker T, Raval AN. Patient preferences for coronary artery bypass graft surgery or percutaneous intervention in multivessel coronary artery disease. Catheter Cardiovasc Interv 2013;82:212–8. https://doi.org/10.1002/ccd. 24399
854. Witberg G, Segev A, Barac YD, Raanani E, Assali A, Finkelstein A, et al. Heart team/guidelines discordance is associated with increased mortality: data from a national survey of revascularization in patients with complex coronary artery disease. Circ Cardiovasc Interv 2021;14:e009686. https://doi.org/10.1161/circinterventions.120.009686
855. Patterson T, McConkey HZR, Ahmed-Jushuf F, Moschonas K, Nguyen H, Karamasis GV, et al. Long-term outcomes following heart team revascularization recommendations in complex coronary artery disease. J Am Heart Assoc 2019;8:e011279. https://doi.org/10.1161/jaha.118.011279
856. Jonik S, Marchel M, Huczek Z, Kochman J, Wilimski R, Kuśmierczyk M, et al. An individualized approach of multidisciplinary heart team for myocardial revascularization and valvular heart disease—state of art. J Pers Med 2022;12:705. https://doi.org/10.3390/jpm12050705
857. McKeown L, Hong YA, Kreps GL, Xue H. Trends and differences in perceptions of patient-centered communication among adults in the US. Patient Educ Couns 2023;106:128–34. https://doi.org/10.1016/j.pec.2022.10.010
858. Tsang MB, Schwalm JD, Gandhi S, Sibbald MG, Gafni A, Mercuri M, et al. Comparison of heart team vs interventional cardiologist recommendations for the treatment of patients with multivessel coronary artery disease. JAMA Netw Open 2020;3:e2012749. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.12749
859. Dzavik V, Ghali WA, Norris C, Mitchell LB, Koshal A, Saunders LD, et al. Long-term survival in 11,661 patients with multivessel coronary artery disease in the era of stenting: a report from the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) investigators. Am Heart J 2001;142:119–26. https://doi.org/10.1067/mhj.2001.116072
860. Lee PH, Ahn JM, Chang M, Baek S, Yoon SH, Kang SJ, et al. Left main coronary artery disease: secular trends in patient characteristics, treatments, and outcomes. J Am Coll Cardiol 2016;68:1233–46. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.089
861. Panza JA, Velazquez EJ, She L, Smith PK, Nicolau JC, Favaloro RR, et al. Extent of coronary and myocardial disease and benefit from surgical revascularization in ischemic LV dysfunction [Corrected]. J Am Coll Cardiol 2014;64:553–61. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.064
862. Sullivan PG, Wallach JD, Ioannidis JP. Meta-analysis comparing established risk prediction models (EuroSCORE II, STS Score, and ACEF Score) for perioperative mortality during cardiac surgery. Am J Cardiol 2016;118:1574–82. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.08.024
863. Ad N, Holmes SD, Patel J, Pritchard G, Shuman DJ, Halpin L. Comparison of EuroSCORE II, original EuroSCORE, and the Society of Thoracic Surgeons Risk Score in cardiac surgery patients. Ann Thorac Surg 2016;102:573–9. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.01.105
864. Sinha S, Dimagli A, Dixon L, Gaudino M, Caputo M, Vohra HA, et al. Systematic review and meta-analysis of mortality risk prediction models in adult cardiac surgery. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2021;33:673–86. https://doi.org/10.1093/icvts/ivab151
865. Scudeler TL, Farkouh ME, Hueb W, Rezende PC, Campolina AG, Martins EB, et al. Coronary atherosclerotic burden assessed by SYNTAX scores and outcomes in surgical, percutaneous or medical strategies: a retrospective cohort study. BMJ Open 2022;12:e062378. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-062378
866. Kuno T, Kiyohara Y, Maehara A, Ueyama HA, Kampaktsis PN, Takagi H, et al. Comparison of intravascular imaging, functional, or angiographically guided coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2023;82:2167–76. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.09.823
867. Chen H, Hong L, Xi G, Wang H, Hu J, Liu Q, et al. Prognostic value of quantitative flow ratio in patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention therapy: a meta-analysis. Front Cardiovasc Med 2023;10:1164290. https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1164290
868. Agarwal SK, Kasula S, Hacioglu Y, Ahmed Z, Uretsky BF, Hakeem A. Utilizing postintervention fractional flow reserve to optimize acute results and the relationship to long-term outcomes. JACC Cardiovasc Interv 2016;9:1022–31. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.01.046
869. Milojevic M, Serruys PW, Sabik JF, Kandzari DE, Schampaert E, van Boven AJ, et al. Bypass surgery or stenting for left main coronary artery disease in patients with diabetes. J Am Coll Cardiol 2019;73:1616–28. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.037
870. Gaudino M, Audisio K, Hueb WA, Stone GW, Farkouh ME, Di Franco A, et al. Coronary artery bypass grafting versus medical therapy in patients with stable coronary artery disease: an individual patient data pooled meta-analysis of randomized trials. J Thorac Cardiovasc Surg 2024;167:1022–32.e14. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2022.06.003
871. Bari 2D Study Group; Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. N Engl J Med 2009;360:2503–15. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805796
872. Park DW, Kim YH, Song HG, Ahn JM, Kim WJ, Lee JY, et al. Long-term outcome of stents versus bypass surgery in diabetic and nondiabetic patients with multivessel or left main coronary artery disease: a pooled analysis of 5775 individual patient data. Circ Cardiovasc Interv 2012;5:467–75. https://doi.org/10.1161/circinterventions.112.969915
873. Kamalesh M, Sharp TG, Tang XC, Shunk K, Ward HB, Walsh J, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass surgery in United States veterans with diabetes. J Am Coll Cardiol 2013;61:808–16. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.044
874. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, Banning AP, Serruys PW, Mohr FW, et al. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. Eur J Cardiothorac Surg 2013;43:1006–13. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt017
875. Booth J, Clayton T, Pepper J, Nugara F, Flather M, Sigwart U, et al. Ran-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

domized, controlled trial of coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: six-year follow-up from the Stent or Surgery Trial (SoS). Circulation 2008;118:381–8. https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.739144
876. Park SJ, Ahn JM, Kim YH, Park DW, Yun SC, Lee JY, et al. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. N Engl J Med 2015;372:1204–12. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415447
877. Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SA, Arie S, de Albuquerque CP, Jatene AD, et al. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. J Am Coll Cardiol 1995;26:1600–5. https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00384-3
878. Aziz O, Rao C, Panesar SS, Jones C, Morris S, Darzi A, et al. Meta-analysis of minimally invasive internal thoracic artery bypass versus percutaneous revascularisation for isolated lesions of the left anterior descending artery. BMJ 2007;334:617. https://doi.org/10.1136/bmj.39106.476215.BE
879. Deppe A-C, Liakopoulos OJ, Kuhn EW, Slottosch I, Scherner M, Choi YH, et al. Minimally invasive direct coronary bypass grafting versus percutaneous coronary intervention for single-vessel disease: a meta-analysis of 2885 patients. Eur J Cardiothorac Surg 2015;47:397–406. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu285
880. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. Eur J Heart Fail 2016;18:613–25. https://doi.org/10.1002/ejhf.566
881. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Gibbs JS, Underwood SR, et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. Eur Heart J 2001;22:228–36. https://doi.org/10.1053/euhj.2000.2289
882. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. Eur J Heart Fail 2020;22:1342–56. https://doi.org/10.1002/ejhf.1858
883. Shah SJ, Lam CSP, Svedlund S, Saraste A, Hage C, Tan RS, et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF. Eur Heart J 2018;39:3439–50. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy531
884. Yang JH, Obokata M, Reddy YNV, Redfield MM, Lerman A, Borlaug BA. Endothelium-dependent and independent coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail 2020;22:432–41. https://doi.org/10.1002/ejhf.1671
885. Sinha A, Rahman H, Webb A, Shah AM, Perera D. Untangling the pathophysiologic link between coronary microvascular dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J 2021;42:4431–41. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab653
886. Crea F, Bairey Merz CN, Beltrame JF, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, et al. The parallel tales of microvascular angina and heart failure with preserved ejection fraction: a paradigm shift. Eur Heart J 2017;38:473–7. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw461
887. Rush CJ, Berry C, Oldroyd KG, Rocchiccioli JP, Lindsay MM, Touyz RM, et al. Prevalence of coronary artery disease and coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. JAMA Cardiol 2021;6:1130–43. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.1825
888. Arnold JR, Kanagala P, Budgeon CA, Jerosch-Herold M, Gulsin G, Singh A, et al. Prevalence and prognostic significance of microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. JACC Cardiovasc Imaging 2022;15:1001–11. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.11.022
889. Lin X, Wu G, Wang S, Huang J. The prevalence of coronary microvascular dysfunction (CMD) in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): a systematic review and meta-analysis. Heart Fail Rev 2024;29:405–16. https://doi.org/10.1007/s10741-023-10362-x
890. Paolisso P, Gallinoro E, Belmonte M, Bertolone DT, Bermpeis K, De Colle C, et al. Coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure: characterization of patterns in HFrEF versus HFpEF. Circ Heart Fail 2023;17:e010805. https://doi.org/10.1161/circheartfailure.123.010805
891. Taqueti VR, Solomon SD, Shah AM, Desai AS, Groarke JD, Osborne MT, et al. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J 2018;39:840–9. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx721
892. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. J Am Coll Cardiol 2013;62:263–71. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.092
893. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. Stress echocardiography expert consensus statement—executive summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). Eur Heart J 2009;30:278–89. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn492
894. Garbi M, McDonagh T, Cosyns B, Bucciarelli-Ducci C, Edvardsen T, Kitsiou A, et al. Appropriateness criteria for cardiovascular imaging use in heart failure: report of literature review. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015;16:147–53. https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu299
895. Ghostine S, Caussin C, Habis M, Habib Y, Clement C, Sigal-Cinqualbre A, et al. Non-invasive diagnosis of ischaemic heart failure using 64-slice computed tomography. Eur Heart J 2008;29:2133–40. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn072
896. Andreini D, Pontone G, Bartorelli AL, Agostoni P, Mushtaq S, Bertella E, et al. Sixty-four-slice multidetector computed tomography: an accurate imaging modality for the evaluation of coronary arteries in dilated cardiomyopathy of unknown etiology. Circ Cardiovasc Imaging 2009;2:199–205. https://doi.org/10.1161/circimaging.108.822809
897. van den Boogert TPW, Claessen B, van Randen A, van Schuppen J, Boekholdt SM, Beijk MAM, et al. Implementation of CT coronary angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the diagnostic work-up of non-coronary cardiac surgery, cardiomyopathy, heart failure and ventricular arrhythmias. J Clin Med 2021;10:2374. https://doi.org/10.3390/jcm10112374
898. Chow BJW, Coyle D, Hossain A, Laine M, Hanninen H, Ukkonen H, et al. Computed tomography coronary angiography for patients with heart failure (CTA-HF): a randomized controlled trial (IMAGE-HF 1C). Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2021;22:1083–90. https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa109
899. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008;372:807–16. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61170-8
900. Vitale C, Wajngaten M, Sposato B, Gebara O, Rossini P, Fini M, et al. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. Eur Heart J 2004;25:1814–21. https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.06.034
901. 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;53:1510–6. https://doi.org/10.1016/j.jacc. 2009.01.037
902. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H, et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril. Circulation 1997;96:856–63. https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.3.856
903. Branch KR, Probstfield JL, Eikelboom JW, Bosch J, Maggioni AP, Cheng RK, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with heart failure and chronic coronary or peripheral artery disease. Circulation 2019;140:529–37. https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.039609
904. Mehra MR, Vaduganathan M, Fu M, Ferreira JP, Anker SD, Cleland JGF, et al. A comprehensive analysis of the effects of rivaroxaban on stroke or transient ischaemic attack in patients with heart failure, coronary artery disease, and sinus rhythm: the COMMANDER HF trial. Eur Heart J 2019;40:3593–602. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz427
905. Chieffo A, Dudek D, Hassager C, Combes A, Gramegna M, Halvorsen S, et al. Joint EAPCI/ACVC expert consensus document on percutaneous ventricular assist devices. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2021;10:570–83. https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab015
906. O'Neill WW, Kleiman NS, Moses J, Henriques JPS, Dixon S, Massaro J, et al. A prospective, randomized clinical trial of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention: the PROTECT II study. Circulation 2012;126:1717–27. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.098194
907. O'Neill WW, Anderson M, Burkhoff D, Grines CL, Kapur NK, Lansky AJ, et al. Improved outcomes in patients with severely depressed LVEF undergoing percutaneous coronary intervention with contemporary practices. Am Heart J 2022;248:139–49. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2022.02.006
908. Morgan H, Ryan M, Briceno N, Modi B, Rahman H, Arnold S, et al. Coronary jeopardy score predicts ischemic etiology in patients with left ventricular systolic dysfunction. J Invasive Cardiol 2022;34:E683–5.
909. Taylor RS, Walker S, Smart NA, Piepoli MF, Warren FC, Ciani O, et al. Impact of exercise rehabilitation on exercise capacity and quality-of-life in heart failure: individual participant meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2019;73:1430–43. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.072
910. Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM, Morgan TM, Stewart KP, Hundley WG, et al. Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. J Am Coll Cardiol 2013;62:584–92. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.033
911. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, Haykowsky M, Hundley G, Kraus WE, et al. Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. JAMA 2016;315:36–46. https://doi.org/10.1001/jama.2015.17346
912. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelson EL, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. Lancet 2003;362:759–66. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14282-1
913. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003;349:1893–906. https://doi.org/10.1056/NEJMoa032292
914. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet 2003;362:772–6. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14284-5
915. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analy-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

sis of randomised controlled trials. Int J Cardiol 2002;82:149–58. https://doi.org/10.1016/s0167-5273(01)00600-3
916. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2002;346:877–83. https://doi.org/10.1056/NEJMoa013474
917. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. N Engl J Med 1997;337:1576–84. https://doi.org/10.1056/NEJM199711273372202
918. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. Eur Heart J 2000;21:2071–8. https://doi.org/10.1053/euhj.2000.2476
919. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). Circulation 2000;102:748–54. https://doi.org/10.1161/01.cir.102.7.748
920. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 2005;352:225–37. https://doi.org/10.1056/NEJMoa043399
921. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. N Engl J Med 2009;361:1329–38. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906431
922. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. Eur Heart J 2013;34:3547–56. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht290
923. Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. Eur Heart J 2011;32:2420–9. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr162
924. Stavrakis S, Garabelli P, Reynolds DW. Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. Europace 2012;14:1490–7. https://doi.org/10.1093/europace/eus193
925. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfesee L, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. N Engl J Med 2013;368:1585–93. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210356
926. Rahman H, Ryan M, Lumley M, Modi B, McConkey H, Ellis H, et al. Coronary microvascular dysfunction is associated with myocardial ischemia and abnormal coronary perfusion during exercise. Circulation 2019;140:1805–16. https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.041595
927. Lee SH, Shin D, Lee JM, van de Hoef TP, Hong D, Choi KH, et al. Clinical relevance of ischemia with nonobstructive coronary arteries according to coronary microvascular dysfunction. J Am Heart Assoc 2022;11:e025171. https://doi.org/10.1161/JAHA.121.025171
928. Reynolds HR, Diaz A, Cyr DD, Shaw LJ, Mancini GBJ, Leipsic J, et al. Ischemia with nonobstructive coronary arteries: insights from the ISCHEMIA trial. JACC Cardiovasc Imaging 2023;16:63–74. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.06.015
929. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. Eur Heart J 2012;33:734–44. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr331
930. Aziz A, Hansen HS, Sechtem U, Prescott E, Ong P. Sex-related differences in vasomotor function in patients with angina and unobstructed coronary arteries. J Am Coll Cardiol 2017;70:2349–58. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.016
931. Boerhout CKM, de Waard GA, Lee JM, Mejia-Renteria H, Lee SH, Jung JH, et al. Prognostic value of structural and functional coronary microvascular dysfunction in patients with non-obstructive coronary artery disease; from the multicentre international ILIAS registry. EuroIntervention 2022;18:719–28. https://doi.org/10.4244/eij-d-22-00043
932. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. Int J Cardiol 2018;250:16–20. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.08.068
933. Mejia-Renteria H, van der Hoeven N, van de Hoef TP, Heemelaar J, Ryan N, Lerman A, et al. Targeting the dominant mechanism of coronary microvascular dysfunction with intracoronary physiology tests. Int J Cardiovasc Imaging 2017;33:1041–59. https://doi.org/10.1007/s10554-017-1136-9
934. Mygind ND, Michelsen MM, Pena A, Frestad D, Dose N, Aziz A, et al. Coronary microvascular function and cardiovascular risk factors in women with angina pectoris and no obstructive coronary artery disease: the iPOWER study. J Am Heart Assoc 2016;5:e003064. https://doi.org/10.1161/JAHA.115.003064
935. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, Reis SE, Smith KM, Handberg EM, et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. J Am Coll Cardiol 2010;55:2825–32. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.054
936. Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, Foster CR, Gaber M, Hainer J, et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. Circulation 2014;129:2518–27. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008507
937. Demir OM, Boerhout CKM, de Waard GA, van de Hoef TP, Patel N, Beijk MAM, et al. Comparison of doppler flow velocity and thermodilution derived indexes of coronary physiology. JACC Cardiovasc Interv 2022;15:1060–70. https://doi.org/10.1016/j.jcin. 2022.03.015
938. Zeiher AM, Schächinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. Circulation 1995;92:1094–100. https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.5.1094
939. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and nonobstructive coronary artery disease. JACC Cardiovasc Interv 2015;8:1445–53. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.06.017
940. Chhabra L, Kowlgi NG. Low incidence of diabetes mellitus in coronary microvascular dysfunction: an intriguing association. JACC Cardiovasc Interv 2016;9:395–6. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.11.017
941. Ishimori ML, Martin R, Berman DS, Goykhman P, Shaw LJ, Shufelt C, et al. Myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease in systemic lupus erythematosus. JACC Cardiovasc Imaging 2011;4:27–33. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2010.09.019
942. Recio-Mayoral A, Rimoldi OE, Camici PG, Kaski JC. Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome X patients without conventional risk factors for coronary artery disease. JACC Cardiovasc Imaging 2013;6:660–7. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.12.011
943. Fairweather D. Sex differences in inflammation during atherosclerosis. Clin Med Insights Cardiol 2014;8:49–59. https://doi.org/10.4137/CMC.S17068
944. Recio-Mayoral A, Mason JC, Kaski JC, Rubens MB, Harari OA, Camici PG. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease. Eur Heart J 2009;30:1837–43. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp205
945. Konst RE, Elias-Smale SE, Lier A, Bode C, Maas AH. Different cardiovascular risk factors and psychosocial burden in symptomatic women with and without obstructive coronary artery disease. Eur J Prev Cardiol 2019;26:657–9. https://doi.org/10.1177/2047487318814298
946. van der Meer RE, Maas AH. The role of mental stress in ischaemia with no obstructive coronary artery disease and coronary vasomotor disorders. Eur Cardiol 2021;16:e37. https://doi.org/10.15420/ecr.2021.20
947. Suda A, Takahashi J, Hao K, Kikuchi Y, Shindo T, Ikeda S, et al. Coronary functional abnormalities in patients with angina and nonobstructive coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2019;74:2350–60. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1056
948. Vrints CJ, Bult H, Hitter E, Herman AG, Snoeck JP. Impaired endothelium-dependent cholinergic coronary vasodilation in patients with angina and normal coronary arteriograms. J Am Coll Cardiol 1992;19:21–31. https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90046-p
949. Beltrame JF, Sasayama S, Maseri A. Racial heterogeneity in coronary artery vasomotor reactivity: differences between Japanese and Caucasian patients. J Am Coll Cardiol 1999;33:1442–52. https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00073-x
950. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Ochi N, Kawada H, Hayashi Y, et al. Frequency of provoked coronary spasms in patients undergoing coronary arteriography using a spasm provocation test via intracoronary administration of ergonovine. Angiology 2004;55:403–11. https://doi.org/10.1177/000331970405500407
951. Hung MY, Hsu KH, Hung MJ, Cheng CW, Cherng WJ. Interactions among gender, age, hypertension and C-reactive protein in coronary vasospasm. Eur J Clin Invest 2010;40:1094–103. https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02360.x
952. Gulati M, Khan N, George M, Berry C, Chieffo A, Camici PG, et al. Ischemia with no obstructive coronary artery disease (INOCA): a patient self-report quality of life survey from INOCA international. Int J Cardiol 2023;371:28–39. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.09.047
953. Shaw LJ, Merz CN, Pepine CJ, Reis SE, Bittner V, Kip KE, et al. The economic burden of angina in women with suspected ischemic heart disease: results from the National Institutes of Health–National Heart, Lung, and Blood Institute–sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. Circulation 2006;114:894–904. https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.609990
954. Shaw LJ, Shaw RE, Merz CN, Brindis RG, Klein LW, Nallamothu B, et al. Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology–National Cardiovascular Data Registry. Circulation 2008;117:1787–801. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726562
955. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, Johnson BD, Shaw LJ, Handberg EM, et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. Arch Intern Med 2009;169:843–50. https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.50
956. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, et al. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2011;58:849–60. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.02.074
957. Jespersen L, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Madsen JK, Galatius S, Pedersen F, et al. Burden of hospital admission and repeat angiography in angina pectoris patients with and without coronary artery disease: a registry-based cohort study. PLoS One 2014;9:e93170. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093170

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

958. Radico F, Zimarino M, Fulgenzi F, Ricci F, Di Nicola M, Jespersen L, et al. Determinants of long-term clinical outcomes in patients with angina but without obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J 2018;39:2135–46. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy185
959. Maddox TM, Stanislawski MA, Grunwald GK, Bradley SM, Ho PM, Tsai TT, et al. Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction. JAMA 2014;312:1754–63. https://doi.org/10.1001/jama.2014.14681
960. Kelshiker MA, Seligman H, Howard JP, Rahman H, Foley M, Nowbar AN, et al. Coronary flow reserve and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J 2022;43:1582–93. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab775
961. Boerhout CKM, Lee JM, de Waard GA, Mejia-Renteria H, Lee SH, Jung JH, et al. Microvascular resistance reserve: diagnostic and prognostic performance in the ILIAS registry. Eur Heart J 2023;44:2862–9. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad378
962. Zhou W, Lee Jonan Chun Y, Leung Siu T, Lai A, Lee TF, Chiang JB, et al. Long-term prognosis of patients with coronary microvascular disease using stress perfusion cardiac magnetic resonance. JACC Cardiovasc Imaging 2021;14:602–11. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.09.034
963. Lanza GA, Sestito A, Sgueglia GA, Infusino F, Manolfi M, Crea F, et al. Current clinical features, diagnostic assessment and prognostic determinants of patients with variant angina. Int J Cardiol 2007;118:41–7. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.06.016
964. Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary microvascular disease pathogenic mechanisms and therapeutic options: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol 2018;72:2625–41. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.042
965. Sidik NP, Stanley B, Sykes R, Morrow AJ, Bradley CP, McDermott M, et al. Invasive endotyping in patients with angina and no obstructive coronary artery disease: a randomized controlled trial. Circulation 2024;149:7–23. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064751
966. Rahman H, Demir OM, Khan F, Ryan M, Ellis H, Mills MT, et al. Physiological stratification of patients with angina due to coronary microvascular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2020;75:2538–49. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.051
967. Belmonte M, Pijls NHJ, Bertolone DT, Bertolone DT, Keulards DCJ, Viscusi MM, et al. Measuring absolute coronary flow and microvascular resistance by thermodilution. J Am Coll Cardiol 2024;83:699–709. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.12.014
968. Feenstra RGT, Woudstra J, Bijloo I, Vink CEM, Boerhout CKM, de Waard GA, et al. Post-spastic flow recovery time to document vasospasm induced ischemia during acetylcholine provocation testing. Int J Cardiol Heart Vasc 2023;47:101220. https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2023.101220
969. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Ochi N, Kawada H, Hayashi Y, et al. Induction of coronary artery spasm by two pharmacological agents: comparison between intracoronary injection of acetylcholine and ergonovine. Coron Artery Dis 2003;14:451–7. https://doi.org/10.1097/00019501-200309000-00006
970. Montone RA, Rinaldi R, Del Buono MG, Gurgoglione F, La Vecchia G, Russo M, et al. Safety and prognostic relevance of acetylcholine testing in patients with stable myocardial ischaemia or myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries. EuroIntervention 2022;18:e666–76. https://doi.org/10.4244/eij-d-21-00971
971. Takahashi T, Samuels BA, Li W, Parikh MA, Wei J, Moses JW, et al. Safety of provocative testing with intracoronary acetylcholine and implications for standard protocols. J Am Coll Cardiol 2022;79:2367–78. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.385
972. Montone RA, Niccoli G, Fracassi F, Russo M, Gurgoglione F, Cammà G, et al. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. Eur Heart J 2018;39:91–8. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx667
973. Layland J, Carrick D, Lee M, Oldroyd K, Berry C. Adenosine: physiology, pharmacology, and clinical applications. JACC Cardiovasc Interv 2014;7:581–91. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.02.009
974. Mizukami T, Sonck J, Gallinoro E, Kodeboina M, Canvedra A, Nagumo S, et al. Duration of hyperemia with intracoronary administration of papaverine. J Am Heart Assoc 2021;10:e018562. https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018562
975. Kern MJ, Deligonul U, Serota H, Gudipati C, Buckingham T. Ventricular arrhythmia due to intracoronary papaverine: analysis of QT intervals and coronary vasodilatory reserve. Cathet Cardiovasc Diagn 1990;19:229–36. https://doi.org/10.1002/ccd.1810190402
976. Nakayama M, Tanaka N, Sakoda K, Hokama Y, Hoshino K, Kimura Y, et al. Papaverine-induced polymorphic ventricular tachycardia during coronary flow reserve study of patients with moderate coronary artery disease—analysis of ECG data. Circ J 2015;79:530–6. https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-1118
977. Beltrame JF, Tavella R, Jones D, Zeitz C. Management of ischaemia with nonobstructive coronary arteries (INOCA). BMJ 2021;375:e060602. https://doi.org/10.1136/bmj-2021-060602
978. Ford TJ, Stanley B, Sidik N, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, et al. 1-Year outcomes of angina management guided by invasive coronary function testing (CorMicA). JACC Cardiovasc Interv 2020;13:33–45. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.11.001
979. Kaski JC, Crea F, Gersh BJ, Camici PG. Reappraisal of ischemic heart disease. Circulation 2018;138:1463–80. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.031373
980. Sinha A, Rahman H, Douiri A, Demir OM, De Silva K, Clapp B, et al. ChaMP-CMD: a phenotype-blinded, randomized controlled, cross-over trial. Circulation 2024;149:36–47. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066680
981. Jansen TPJ, Konst RE, de Vos A, Paradies V, Teerenstra S, van den Oord SCH, et al. Efficacy of diltiazem to improve coronary vasomotor dysfunction in ANOCA: the EDIT-CMD randomized clinical trial. JACC Cardiovasc Imaging 2022;15:1473–84. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.03.012
982. Guarini G, Huqi A, Morrone D, Capozza P, Todiere G, Marzilli M. Pharmacological approaches to coronary microvascular dysfunction. Pharmacol Ther 2014;144:283–302. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.06.008
983. Cattaneo M, Porretta AP, Gallino A. Ranolazine: drug overview and possible role in primary microvascular angina management. Int J Cardiol 2015;181:376–81. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.12.055
984. Imran TF, Malapero R, Qavi AH, Hasan Z, de la Torre B, Patel YR, et al. Efficacy of spinal cord stimulation as an adjunct therapy for chronic refractory angina pectoris. Int J Cardiol 2017;227:535–42. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.10.105
985. Lee BK, Lim HS, Fearon WF, Yong AS, Yamada R, Tanaka S, et al. Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease. Circulation 2015;131:1054–60. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012636
986. Shufelt CL, Thomson LE, Goykhman P, Agarwal M, Mehta PK, Sedlak T, et al. Cardiac magnetic resonance imaging myocardial perfusion reserve index assessment in women with microvascular coronary dysfunction and reference controls. Cardiovasc Diagn Ther 2013;3:153–60. https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-3652.2013.08.02
987. Echavarria-Pinto M, Escaned J, Macias E, Medina M, Gonzalo N, Petraco R, et al. Disturbed coronary hemodynamics in vessels with intermediate stenoses evaluated with fractional flow reserve: a combined analysis of epicardial and microcirculatory involvement in ischemic heart disease. Circulation 2013;128:2557–66. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001345
988. Kaski JC, Rosano G, Gavrielides S, Chen L. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on exercise-induced angina and ST segment depression in patients with microvascular angina. J Am Coll Cardiol 1994;23:652–7. https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90750-1
989. Erdamar H, Sen N, Tavil Y, Yazc HU, Turfan M, Poyraz F, et al. The effect of nebivolol treatment on oxidative stress and antioxidant status in patients with cardiac syndrome-X. Coron Artery Dis 2009;20:238–44. https://doi.org/10.1097/mca.0b013e32830936bb
990. Kayaalti F, Kalay N, Basar E, Mavili E, Duran M, Ozdogru I, et al. Effects of nebivolol therapy on endothelial functions in cardiac syndrome X. Heart Vessels 2010;25:92–6. https://doi.org/10.1007/s00380-009-1170-1
991. Antman E, Muller J, Goldberg S, MacAlpin R, Rubenfire M, Tabatznik B, et al. Nifedipine therapy for coronary-artery spasm. Experience in 127 patients. N Engl J Med 1980;302:1269–73. https://doi.org/10.1056/nejm198006053022301
992. Johnson SM, Mauritson DR, Willerson JT, Hillis LD. A controlled trial of verapamil for Prinzmetal's variant angina. N Engl J Med 1981;304:862–6. https://doi.org/10.1056/NEJM198104093041502
993. Ginsburg R, Lamb IH, Schroeder JS, Hu M, Harrison DC. Randomized double-blind comparison of nifedipine and isosorbide dinitrate therapy in variant angina pectoris due to coronary artery spasm. Am Heart J 1982;103:44–8. https://doi.org/10.1016/0002-8703(82)90527-0
994. Pesola A, Lauro A, Gallo R, Madeo A, Cosentino G. Efficacy of diltiazem in variant angina. Results of a double-blind crossover study in CCU by Holter monitoring. The possible occurrence of a withdrawal syndrome. G Ital Cardiol 1987;17:329–39.
995. Chahine RA, Feldman RL, Giles TD, Nicod P, Raizner AE, Weiss RJ, et al. Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. Amlodipine Study 160 Group. J Am Coll Cardiol 1993;21:1365–70. https://doi.org/10.1016/0735–1097(93)90310-w
996. Oikawa Y, Matsuno S, Yajima J, Nakamura M, Ono T, Ishiwata S, et al. Effects of treatment with once-daily nifedipine CR and twice-daily benidipine on prevention of symptomatic attacks in patients with coronary spastic angina pectoris—Adalat Trial vs Coniel in Tokyo against Coronary Spastic Angina (ATTACK CSA). J Cardiol 2010;55:238–47. https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2009.11.005
997. Aschermann M, Bultas J, Karetová D, Kölbel F, Kozáková M, Simper D. Randomized double-blind comparison of isosorbide dinitrate and nifedipine in variant angina pectoris. Am J Cardiol 1990;65:J46–9. https://doi.org/10.1016/0002-9149(90)91312-t
998. Seitz A, Feenstra R, Konst RE, Martínez Pereyra V, Beck S, Beijk MAM, et al. Acetylcholine rechallenge: a first step toward tailored treatment in patients with coronary artery spasm. JACC Cardiovasc Interv 2022;15:65–75. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.10.003
999. Nishigaki K, Inoue Y, Yamanouchi Y, Fukumoto Y, Yasuda S, Sueda S, et al. Prognostic effects of calcium channel blockers in patients with vasospastic angina—a meta-analysis. Circ J 2010;74:1943–50. https://doi.org/10.1253/circj.cj-10-0292
1000. Winniford MD, Gabliani G, Johnson SM, Mauritson DR, Fulton KL, Hillis LD. Concomitant calcium antagonist plus isosorbide dinitrate therapy for markedly active variant angina. Am Heart J 1984;108:1269–73. https://doi.org/10.1016/0002-8703(84) 90752-x
1001. Gu SZ, Beska B, Chan D, Neely D, Batty JA, Adams-Hall J, et al. Cognitive decline in older patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. J Am Heart Assoc 2019;8:e011218. https://doi.org/10.1161/jaha.118.011218
1002. Beska B, Coakley D, MacGowan G, Adams-Hall J, Wilkinson C, Kunadi-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

an V. Frailty and quality of life after invasive management for non-ST elevation acute coronary syndrome. Heart 2022;108:203–11. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-319064
1003. Beska B, Mills GB, Ratcovich H, Wilkinson C, Damluji AA, Kunadian V. Impact of multimorbidity on long-term outcomes in older adults with non-ST elevation acute coronary syndrome in the North East of England: a multi-centre cohort study of patients undergoing invasive care. BMJ Open 2022;12:e061830. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-061830
1004. Mills GB, Ratcovich H, Adams-Hall J, Beska B, Kirkup E, Raharjo DE, et al. Is the contemporary care of the older persons with acute coronary syndrome evidence-based? Eur Heart J Open 2022;2:oeab044. https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeab044
1005. Ratcovich H, Beska B, Mills G, Holmvang L, Adams-Hall J, Stevenson H, et al. Five-year clinical outcomes in patients with frailty aged ≥75 years with non-ST elevation acute coronary syndrome undergoing invasive management. Eur Heart J Open 2022;2:oeac035. https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeac035
1006. Sinclair H, Batty JA, Qiu W, Kunadian V. Engaging older patients in cardiovascular research: observational analysis of the ICON-1 study. Open Heart 2016;3:e000436. https://doi.org/10.1136/openhrt-2016-000436
1007. Mas-Llado C, Gonzalez-Del-Hoyo M, Siquier-Padilla J, Blaya-Peña L, Coughlan JJ, García de la Villa B, et al. Representativeness in randomised clinical trials supporting acute coronary syndrome guidelines. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2023;9:796–805. https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcad007
1008. Rossello X, Ferreira JP, Caimari F, Lamiral Z, Sharma A, Mehta C, et al. Influence of sex, age and race on coronary and heart failure events in patients with diabetes and post-acute coronary syndrome. Clin Res Cardiol 2021;110:1612–24. https://doi.org/10.1007/s00392-021-01859-2
1009. Varenne O, Cook S, Sideris G, Kedev S, Cuisset T, Carrié D, et al. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. Lancet 2018;391:41–50. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32713-7
1010. Chung K, Wilkinson C, Veerasamy M, Kunadian V. Frailty scores and their utility in older patients with cardiovascular disease. Interv Cardiol 2021;16:e05. https://doi.org/10.15420/icr.2020.18
1011. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, Bairey Merz CN, Chieffo A, Figtree GA, et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. Lancet 2021;397:2385–438. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00684-x
1012. Gaudino M, Di Franco A, Cao D, Giustino G, Bairey Merz CN, Fremes SE, et al. Sex-related outcomes of medical, percutaneous, and surgical interventions for coronary artery disease: JACC focus seminar 3/7. J Am Coll Cardiol 2022;79:1407–25. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.066
1013. Jackson J, Alkhalil M, Ratcovich H, Wilkinson C, Mehran R, Kunadian V. Evidence base for the management of women with non-ST elevation acute coronary syndrome. Heart 2022;108:1682–9. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-320533
1014. Ahmed R, Dunford J, Mehran R, Robson S, Kunadian V. Pre-eclampsia and future cardiovascular risk among women: a review. J Am Coll Cardiol 2014;63:1815–22. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.529
1015. Maas A, Rosano G, Cifkova R, Chieffo A, van Dijken D, Hamoda H, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. Eur Heart J 2021;42:967–84. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1044
1016. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, Pandeya N, Giles GG, Bruinsma F, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. Lancet Public Health 2019;4:e553–64. https://doi.org/10.1016/s2468-2667(19)30155-0
1017. Parikh NI, Gonzalez JM, Anderson CAM, Judd SE, Rexrode KM, Hlatky MA, et al. Adverse pregnancy outcomes and cardiovascular disease risk: unique opportunities for cardiovascular disease prevention in women: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2021;143:e902–16. https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000961
1018. Rossello X, Mas-Lladó C, Pocock S, Vicent L, van de Werf F, Chin CT, et al. Sex differences in mortality after an acute coronary syndrome increase with lower country wealth and higher income inequality. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2022;75:392–400. https://doi.org/10.1016/j.rec.2021.05.006
1019. Sims M, Kershaw KN, Breathett K, Jackson EA, Lewis LM, Mujahid MS, et al. Importance of housing and cardiovascular health and well-being: a scientific statement from the American Heart Association. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2020;13:e000089. https://doi.org/10.1161/hcq.0000000000000089
1020. Wilkinson C, Bebb O, Dondo TB, Munyombwe T, Casadei B, Clarke S, et al. Sex differences in quality indicator attainment for myocardial infarction: a nationwide cohort study. Heart 2019;105:516–23. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313959
1021. Kosmidou I, Leon MB, Zhang Y, Serruys PW, von Birgelen C, Smits PC, et al. Long-term outcomes in women and men following percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2020;75:1631–40. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.01.056
1022. Angraal S, Khera R, Wang Y, Lu Y, Jean R, Dreyer RP, et al. Sex and race differences in the utilization and outcomes of coronary artery bypass grafting among Medicare beneficiaries, 1999–2014. J Am Heart Assoc 2018;7:e009014. https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009014
1023. Sarma AA, Braunwald E, Cannon CP, Guo J, Im KA, Antman EM, et al. Outcomes of women compared with men after non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2019;74:3013–22. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.065
1024. Chichareon P, Modolo R, Kerkmeijer L, Tomaniak M, Kogame N, Takahashi K, et al. Association of sex with outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis of the GLOBAL LEADERS randomized clinical trial. JAMA Cardiol 2020;5:21–9. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.4296
1025. Ratcovich H, Alkhalil M, Beska B, Holmvang L, Lawless M, Gede Dennis Sukadana I, et al. Sex differences in long-term outcomes in older adults undergoing invasive treatment for non-ST elevation acute coronary syndrome: an ICON-1 sub-study. Int J Cardiol Heart Vasc 2022;42:101118. https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2022.101118
1026. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288:321–33. https://doi.org/10.1001/jama.288.3.321
1027. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrié D, Naber C, et al. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. N Engl J Med 2015;373:2038–47. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503943
1028. Windecker S, Latib A, Kedhi E, Kirtane AJ, Kandzari DE, Mehran R, et al. Polymer-based or polymer-free stents in patients at high bleeding risk. N Engl J Med 2020;382:1208–18. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910021
1029. Angiolillo DJ, Cao D, Baber U, Sartori S, Zhang Z, Dangas G, et al. Impact of age on the safety and efficacy of ticagrelor monotherapy in patients undergoing PCI. JACC Cardiovasc Interv 2021;14:1434–46. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.04.043
1030. Escaned J, Cao D, Baber U, Nicolas J, Sartori S, Zhang Z, et al. Ticagrelor monotherapy in patients at high bleeding risk undergoing percutaneous coronary intervention: TWILIGHT-HBR. Eur Heart J 2021;42:4624–34. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab702
1031. Mehran R, Cao D, Angiolillo DJ, Bangalore S, Bhatt DL, Ge J, et al. 3- or 1-Month DAPT in patients at high bleeding risk undergoing everolimus-eluting stent implantation. JACC Cardiovasc Interv 2021;14:1870–83. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.07.016
1032. Valgimigli M, Cao D, Angiolillo DJ, Bangalore S, Bhatt DL, Ge J, et al. Duration of dual antiplatelet therapy for patients at high bleeding risk undergoing PCI. J Am Coll Cardiol 2021;78:2060–72. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.074
1033. Restivo V, Candiloro S, Daidone M, Norrito R, Cataldi M, Minutolo G, et al. Systematic review and meta-analysis of cardiovascular risk in rheumatological disease: symptomatic and non-symptomatic events in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Autoimmun Rev 2022;21:102925. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102925
1034. Kerola AM, Kazemi A, Rollefstad S, Lillegraven S, Sexton J, Wibetoe G, et al. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: a nationwide registry study. Rheumatology (Oxford) 2022;61:4656–66. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac210
1035. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of subsequent ischemic and hemorrhagic stroke in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden. BMC Neurol 2012;12:41. https://doi.org/10.1186/1471–2377-12-41
1036. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of subsequent coronary heart disease in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden. PLoS One 2012;7:e33442. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033442
1037. Kuo CF, Yu KH, See LC, Chou IJ, Ko YS, Chang HC, et al. Risk of myocardial infarction among patients with gout: a nationwide population-based study. Rheumatology (Oxford) 2013;52:111–7. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes169
1038. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Ceberio-Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramón E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. Ann Rheum Dis 2015;74:1011–8. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204838
1039. Alenghat FJ. The prevalence of atherosclerosis in those with inflammatory connective tissue disease by race, age, and traditional risk factors. Sci Rep 2016;6:20303. https://doi.org/10.1038/srep20303
1040. Tektonidou MG, Lewandowski LB, Hu J, Dasgupta A, Ward MM. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. Ann Rheum Dis 2017;76:2009–16. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211663
1041. Aouba A, Gonzalez Chiappe S, Eb M, Delmas C, de Boysson H, Bienvenu B, et al. Mortality causes and trends associated with giant cell arteritis: analysis of the French national death certificate database (1980–2011). Rheumatology (Oxford) 2018;57:1047–55. https://doi.org/10.1093/rheumatology/key028
1042. Houben E, Penne EL, Voskuyl AE, van der Heijden JW, Otten RHJ, Boers M, et al. Cardiovascular events in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies. Rheumatology (Oxford) 2018;57:555–62. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex338
1043. Houben E, Mendel A, van der Heijden JW, Simsek S, Bax WA, Carette S, et al. Prevalence and management of cardiovascular risk factors in ANCA-associated vasculitis. Rheumatology (Oxford) 2019;58:2333–5. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez229
1044. Cen X, Feng S, Wei S, Yan L, Sun L. Systemic sclerosis and risk of cardiovascular disease: a PRISMA-compliant systemic review and meta-analysis of

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

cohort studies. Medicine (Baltimore) 2020;99:e23009. https://doi.org/10.1097/md.000000000002 3009
1045. Chung CP, Oeser A, Raggi P, Gebretsadik T, Shintani AK, Sokka T, et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. Arthritis Rheum 2005;52:3045–53. https://doi.org/10.1002/art.21288
1046. Roman MJ, Moeller E, Davis A, Paget SA, Crow MK, Lockshin MD, et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 2006;144:249–56. https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-4-200602210-00006
1047. Kobayashi H, Giles JT, Polak JF, Blumenthal RS, Leffell MS, Szklo M, et al. Increased prevalence of carotid artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis is artery-specific. J Rheumatol 2010;37:730–9. https://doi.org/10.3899/jrheum.090670
1048. Giles JT, Post WS, Blumenthal RS, Polak J, Petri M, Gelber AC, et al. Longitudinal predictors of progression of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2011;63:3216–25. https://doi.org/10.1002/art.30542
1049. Ajeganova S, de Faire U, Jogestrand T, Frostegård J, Hafström I. Carotid atherosclerosis, disease measures, oxidized low-density lipoproteins, and atheroprotective natural antibodies for cardiovascular disease in early rheumatoid arthritis—an inception cohort study. J Rheumatol 2012;39:1146–54. https://doi.org/10.3899/jrheum.111334
1050. Lucke M, Messner W, Kim ES, Husni ME. The impact of identifying carotid plaque on addressing cardiovascular risk in psoriatic arthritis. Arthritis Res Ther 2016;18:178. https://doi.org/10.1186/s13075-016-1074-2
1051. Fischer K, Przepiera-Będzak H, Brzosko I, Sawicki M, Walecka A, Brzosko M. Anti-phosphatidylethanolamine and anti-phosphatidylserine antibodies—association with renal involvement, atherosclerosis, cardiovascular manifestations, Raynaud phenomenon and disease activity in Polish patients with systemic lupus erythematosus. Biomolecules 2022;12:1328. https://doi.org/10.3390/biom12101328
1052. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Martin J, Gonzalez-Gay MA. Carotid intima-media thickness predicts the development of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 2009;38:366–71. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.01.012
1053. Evans MR, Escalante A, Battafarano DF, Freeman GL, O'Leary DH, del Rincón I. Carotid atherosclerosis predicts incident acute coronary syndromes in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2011;63:1211–20. https://doi.org/10.1002/art.30265
1054. Lam SHM, Cheng IT, Li EK, Wong P, Lee J, Yip RML, et al. DAPSA, carotid plaque and cardiovascular events in psoriatic arthritis: a longitudinal study. Ann Rheum Dis 2020;79:1320–6. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217595
1055. Gupta A, Kesavabhotla K, Baradaran H, Kamel H, Pandya A, Giambrone AE, et al. Plaque echolucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis. Stroke 2015;46:91–7. https://doi.org/10.1161/strokeaha.114.006091
1056. Semb AG, Ikdahl E, Hisdal J, Olsen IC, Rollefstad S. Exploring cardiovascular disease risk evaluation in patients with inflammatory joint diseases. Int J Cardiol 2016;223:331–6. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.08.129
1057. Galarza-Delgado DA, Azpiri-Lopez JR, Colunga-Pedraza IJ, Guajardo-Jauregui N, Rodriguez-Romero AB, Lugo-Perez S, et al. Cardiovascular risk reclassification according to six cardiovascular risk algorithms and carotid ultrasound in psoriatic arthritis patients. Clin Rheumatol 2022;41:1413–20. https://doi.org/10.1007/s10067-021-06002-0
1058. Semb AG, Kvien TK, DeMicco DA, Fayyad R, Wun CC, LaRosa JC, et al. Effect of intensive lipid-lowering therapy on cardiovascular outcome in patients with and those without inflammatory joint disease. Arthritis Rheum 2012;64:2836–46. https://doi.org/10.1002/art.34524
1059. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJL, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. Ann Rheum Dis 2017;76:17–28. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209775
1060. Xie W, Huang H, Xiao S, Yang X, Zhang Z. Effect of statin use on cardiovascular events and all-cause mortality in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis involving 148,722 participants. Pharmacol Res 2020;160:105057. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105057
1061. Drosos GC, Vedder D, Houben E, Boekel L, Atzeni F, Badreh S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis 2022;81:768–79. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221733
1062. Rahmadi AR, Pranata R, Raffaello WM, Yonas E, Ramadhian MP, Natadikarta MRR, et al. The effect of statin on major adverse cardiovascular events and mortality in patients with rheumatoid arthritis—a systematic review and meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2022;26:3171–8. https://doi.org/10.26355/eurrev_202205_28734
1063. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2016;387:957–67. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8
1064. McEvoy JW, Touyz RM, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, et al. ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. Eur Heart J 2024. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178
1065. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018;39:3021–104. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339
1066. Suwalski P, Kowalewski M, Jasiński M, Staromłyński J, Zembala M, Widenka K, et al. Surgical ablation for atrial fibrillation during isolated coronary artery bypass surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2020;57:691–700. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz298
1067. Van Gelder IC, Kotecha D, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2024. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176
1068. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J 2022;43:561–632. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395
1069. Thompson S, James M, Wiebe N, Hemmelgarn B, Manns B, Klarenbach S, et al. Cause of death in patients with reduced kidney function. J Am Soc Nephrol 2015;26:2504–11. https://doi.org/10.1681/asn.2014070714
1070. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charytan DM, Craig JC, et al. Chronic kidney disease and coronary artery disease: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol 2019;74:1823–38. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1017
1071. Konstantinidis I, Nadkarni GN, Yacoub R, Saha A, Simoes P, Parikh CR, et al. Representation of patients with kidney disease in trials of cardiovascular interventions: an updated systematic review. JAMA Intern Med 2016;176:121–4. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.6102
1072. Morales J, Handelsman Y. Cardiovascular outcomes in patients with diabetes and kidney disease: JACC review topic of the week. J Am Coll Cardiol 2023;82:161–70. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.04.052
1073. Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-associated acute kidney injury. N Engl J Med 2019;380:2146–55. https://doi.org/10.1056/NEJMra1805256
1074. Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM, Fleg JL, Kretov EI, Briguori C, et al. Management of coronary disease in patients with advanced kidney disease. N Engl J Med 2020;382:1608–18. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915925
1075. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Xu J, Hannan EL. Revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and chronic kidney disease: everolimus-eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery. J Am Coll Cardiol 2015;66:1209–20. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.1334
1076. Wang Y, Zhu S, Gao P, Zhang Q. Comparison of coronary artery bypass grafting and drug-eluting stents in patients with chronic kidney disease and multivessel disease: a meta-analysis. Eur J Intern Med 2017;43:28–35. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.04.002
1077. Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E, Munoz-Pousa I, Rossello X, Cespón-Fernández M, Melendo Viu M, et al. Usefulness of bleeding after acute coronary syndromes for unmasking silent cancer. Am J Cardiol 2020;125:1801–8. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.03.023
1078. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J 2022;43:4229–361. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244
1079. Falanga A, Leader A, Ambaglio C, Bagoly Z, Castaman G, Elalamy I, et al. EHA guidelines on management of antithrombotic treatments in thrombocytopenic patients with cancer. Hemasphere 2022;6:e750. https://doi.org/10.1097/hs9.000000000000 0750
1080. Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, Beck EJ, Alam S, Clifford S, et al. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people living with HIV: systematic review and meta-analysis. Circulation 2018;138:1100–12. https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.033369
1081. Lee D. HIV: how to manage dyslipidaemia in HIV. Drugs Context 2022;11:2021-8-7. https://doi.org/10.7573/dic.2021-8-7
1082. Dekkers CC, Westerink J, Hoepelman AIM, Arends JE. Overcoming obstacles in lipid-lowering therapy in patients with HIV—a systematic review of current evidence. AIDS Rev 2018;20:205–19. https://doi.org/10.24875/AIDSRev.18000016
1083. Feinstein MJ, Hsue PY, Benjamin LA, Bloomfield GS, Currier JS, Freiberg MS, et al. Characteristics, prevention, and management of cardiovascular disease in people living with HIV: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2019;140:e98–124. https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000695
1084. Foster HME, Celis-Morales CA, Nicholl BI, Petermann-Rocha F, Pell JP, Gill JMR, et al. The effect of socioeconomic deprivation on the association between an extended measurement of unhealthy lifestyle factors and health outcomes: a prospective analysis of the UK Biobank cohort. Lancet Public Health 2018;3:e576–85. https://doi.org/10.1016/s2468-2667(18)30200-7
1085. Floud S, Balkwill A, Moser K, Reeves GK, Green J, Beral V, et al. The role of health-related behavioural factors in accounting for inequalities in coronary heart disease risk by education and area deprivation: prospective study of 1.2 million UK women. BMC Med 2016;14:145. https://doi.org/10.1186/s12916-016-0687-2
1086. Stringhini S, Carmeli C, Jokela M, Avendaño M, Muennig P, Guida F, et al. Socioeconomic status and the 25 × 25 risk factors as determinants of premature mortality: a multicohort study and meta-analysis of 1·7 million men and women. Lancet 2017;389:1229–37. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32380-7
1087. Di Girolamo C, Nusselder WJ, Bopp M, Brønnum-Hansen H, Costa

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

G, Kovács K, et al. Progress in reducing inequalities in cardiovascular disease mortality in Europe. Heart 2020;106:40–9. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315129
1088. Leyland AH, Dundas R. Declining cardiovascular mortality masks unpalatable inequalities. Heart 2020;106:6–7. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315708
1089. Sidhu GS, Ward C, Ferdinand KC. Racial disparity in atherosclerotic cardiovascular disease in hospitalized patients with diabetes 2005–2015: potential warning signs for future U.S. public health. Am J Prev Cardiol 2020;4:100095. https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2020.100095
1090. Pursnani S, Merchant M. South Asian ethnicity as a risk factor for coronary heart disease. Atherosclerosis 2020;315:126–30. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis. 2020.10.007
1091. Patel AP, Wang M, Kartoun U, Ng K, Khera AV. Quantifying and understanding the higher risk of atherosclerotic cardiovascular disease among South Asian individuals: results from the UK Biobank Prospective Cohort Study. Circulation 2021;144:410–22. https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.052430
1092. Hosseini F, Malhi N, Sellers SL, Khan N, Li CK, Taylor CM, et al. The morphology of coronary artery disease in South Asians vs white Caucasians and its implications. Can J Cardiol 2022;38:1570–9. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2022.05.005
1093. Magavern EF, Jacobs B, Warren H, Finocchiaro G, Finer S, van Heel DA, et al. CYP2C19 genotype prevalence and association with recurrent myocardial infarction in British-South Asians treated with clopidogrel. JACC Adv 2023;2:100573. https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2023.100573
1094. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. Lancet 2002;360:942–4. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)11032-4
1095. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2015;3:CD002229. https://doi.org/10.1002/14651858. CD002229.pub4
1096. Gili S, Grosso Marra W, D'Ascenzo F, Lonni E, Calcagno A, Cannillo M, et al. Comparative safety and efficacy of statins for primary prevention in human immunodeficiency virus-positive patients: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J 2016;37:3600–9. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv734
1097. Bergström G, Persson M, Adiels M, Björnson E, Bonander C, Ahlström H, et al. Prevalence of subclinical coronary artery atherosclerosis in the general population. Circulation 2021;144:916–29. https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.055340
1098. Nasir K, Cainzos-Achirica M, Valero-Elizondo J, Ali SS, Havistin R, Lakshman S, et al. Coronary atherosclerosis in an asymptomatic U.S. population: Miami Heart Study at Baptist Health South Florida. JACC Cardiovasc Imaging 2022;15:1604–18. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.03.010
1099. Baber U, Mehran R, Sartori S, Schoos MM, Sillesen H, Muntendam P, et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the BioImage study. J Am Coll Cardiol 2015;65:1065–74. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.017
1100. McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal RA. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Circulation 2006;113:30–7. https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.580696
1101. SCORE2 working group, ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. Eur Heart J 2021;42:2439–54. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309
1102. Krogsbøll LT, Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease. Cochrane Database Syst Rev 2019;1:CD009009. https://doi.org/10.1002/14651858.CD009009.pub3
1103. Si S, Moss JR, Sullivan TR, Newton SS, Stocks NP. Effectiveness of general practicebased health checks: a systematic review and meta-analysis. Br J Gen Pract 2014;64:e47–53. https://doi.org/10.3399/bjgp14X676456
1104. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. Heart 2012;98:177–184. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300747
1105. Arad Y, Spadaro LA, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Treatment of asymptomatic adults with elevated coronary calcium scores with atorvastatin, vitamin C, and vitamin E: the St. Francis Heart Study randomized clinical trial. J Am Coll Cardiol 2005;46:166–72. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.089
1106. Lindholt JS, Sogaard R, Rasmussen LM, Mejldal A, Lambrechtsen J, Steffensen FH, et al. Five-year outcomes of the Danish cardiovascular screening (DANCAVAS) trial. N Engl J Med 2022;387:1385–94. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208681
1107. Ajufo E, Ayers CR, Vigen R, Joshi PH, Rohatgi A, de Lemos JA, et al. Value of coronary artery calcium scanning in association with the net benefit of aspirin in primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. JAMA Cardiol 2021;6:179–87. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4939
1108. Chiles C, Duan F, Gladish GW, Ravenel JG, Baginski SG, Snyder BS, et al. Association of coronary artery calcification and mortality in the National Lung Screening Trial: a comparison of three scoring methods. Radiology 2015;276:82–90. https://doi.org/10.1148/radiol.15142062
1109. Hecht HS, Cronin P, Blaha MJ, Budoff MJ, Kazerooni EA, Narula J, et al. 2016 SCCT/STR guidelines for coronary artery calcium scoring of noncontrast noncardiac chest CT scans: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society of Thoracic Radiology. J Cardiovasc Comput Tomogr 2017;11:74–84. https://doi.org/10.1016/j.jcct.2016.11.003
1110. Williams MC, Abbas A, Tirr E, Alam S, Nicol E, Shambrook J, et al. Reporting incidental coronary, aortic valve and cardiac calcification on non-gated thoracic computed tomography, a consensus statement from the BSCI/BSCCT and BSTI. Br J Radiol 2021;94:20200894. https://doi.org/10.1259/bjr.20200894
1111. Sillesen H, Sartori S, Sandholt B, Baber U, Mehran R, Fuster V. Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2018;19:1042–50. https://doi.org/10.1093/ehjci/jex239
1112. SCORE2-OP working group, ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. Eur Heart J 2021;42:2455–67. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab312
1113. Backman WD, Levine SA, Wenger NK, Harold JG. Shared decision-making for older adults with cardiovascular disease. Clin Cardiol 2020;43:196–204. https://doi.org/10.1002/clc.23267
1114. Street RL Jr, Makoul G, Arora NK, Epstein RM. How does communication heal? Pathways linking clinician–patient communication to health outcomes. Patient Educ Couns 2009;74:295–301. https://doi.org/10.1016/j.pec.2008.11.015
1115. Zolnierek KB, Dimatteo MR. Physician communication and patient adherence to treatment: a meta-analysis. Med Care 2009;47:826–34. https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e31819a5acc
1116. Thomas M, Jones PG, Arnold SV, Spertus JA. Interpretation of the Seattle angina questionnaire as an outcome measure in clinical trials and clinical care: a review. JAMA Cardiol 2021;6:593–9. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.7478
1117. Saxon JT, Chan PS, Tran AT, Angraal S, Jones PG, Grantham JA, et al. Comparison of patient-reported vs physician-estimated angina in patients undergoing elective and urgent percutaneous coronary intervention. JAMA Netw Open 2020;3:e207406. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.7406
1118. Moore PM, Rivera Mercado S, Grez Artigues M, Lawrie TA. Communication skills training for healthcare professionals working with people who have cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013;3:CD003751. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003751.pub3
1119. Yao M, Zhou XY, Xu ZJ, Lehman R, Haroon S, Jackson D, et al. The impact of training healthcare professionals' communication skills on the clinical care of diabetes and hypertension: a systematic review and meta-analysis. BMC Fam Pract 2021;22:152. https://doi.org/10.1186/s12875-021-01504-x
1120. Austin CA, Mohottige D, Sudore RL, Smith AK, Hanson LC. Tools to promote shared decision making in serious illness: a systematic review. JAMA Intern Med 2015;175:1213–21. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.1679
1121. Hoffrage U, Lindsey S, Hertwig R, Gigerenzer G. Communicating statistical information. Science 2000;290:2261–2. https://doi.org/10.1126/science.290.5500.2261
1122. Akl EA, Oxman AD, Herrin J, Vist GE, Terrenato I, Sperati F, et al. Using alternative statistical formats for presenting risks and risk reductions. Cochrane Database Syst Rev 2011;3:CD006776. https://doi.org/10.1002/14651858.CD006776.pub2
1123. Navar AM, Stone NJ, Martin SS. What to say and how to say it: effective communication for cardiovascular disease prevention. Curr Opin Cardiol 2016;31:537–44. https://doi.org/10.1097/hco.0000000000000322
1124. French DP, Cameron E, Benton JS, Deaton C, Harvie M. Can communicating personalised disease risk promote healthy behaviour change? A systematic review of systematic reviews. Ann Behav Med 2017;51:718–29. https://doi.org/10.1007/s12160-017-9895-z
1125. Schulberg SD, Ferry AV, Jin K, Marshall L, Neubeck L, Strachan FE, et al. Cardiovascular risk communication strategies in primary prevention. A systematic review with narrative synthesis. J Adv Nurs 2022;78:3116–40. https://doi.org/10.1111/jan.15327
1126. Hedberg B, Malm D, Karlsson JE, Arestedt K, Brostrom A. Factors associated with confidence in decision making and satisfaction with risk communication among patients with atrial fibrillation. Eur J Cardiovasc Nurs 2018;17:446–55. https://doi.org/10.1177/1474515117741891
1127. Frieling T. Non-cardiac chest pain. Visc Med 2018;34:92–6. https://doi.org/10.1159/000486440
1128. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the evaluation and diagnosis of chest pain: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2021;78:e187–285. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.053
1129. Jha MK, Qamar A, Vaduganathan M, Charney DS, Murrough JW. Screening and management of depression in patients with cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol 2019;73:1827–45. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.041
1130. Wen Y, Yang Y, Shen J, Luo S. Anxiety and prognosis of patients with myocardial infarction: a meta-analysis. Clin Cardiol 2021;44:761–70. https://doi.org/10.1002/clc. 23605
1131. Peter RS, Meyer ML, Mons U, Schöttker B, Keller F, Schmucker R, et al. Long-term trajectories of anxiety and depression in patients with stable coronary heart disease and risk of subsequent cardiovascular events. Depress Anxiety 2020;37:784–92. https://doi.org/10.1002/da.23011
1132. Fernandes N, Prada L, Rosa MM, Ferreira JJ, Costa J, Pinto FJ, et al. The impact of SSRIs on mortality and cardiovascular events in patients with coronary

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

artery disease and depression: systematic review and meta-analysis. Clin Res Cardiol 2021;110:183–93. https://doi.org/10.1007/s00392-020-01697-8
1133. Parker EL, Banfield M, Fassnacht DB, Hatfield T, Kyrios M. Contemporary treatment of anxiety in primary care: a systematic review and meta-analysis of outcomes in countries with universal healthcare. BMC Fam Pract 2021;22:92. https://doi.org/10.1186/s12875-021-01445-5
1134. Gulliksson M, Burell G, Vessby B, Lundin L, Toss H, Svärdsudd K. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). Arch Intern Med 2011;171:134–40. https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.510
1135. Doyle F, Freedland KE, Carney RM, de Jonge P, Dickens C, Pedersen SS, et al. Hybrid systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials of interventions for depressive symptoms in patients with coronary artery disease. Psychosom Med 2021;83:423–31. https://doi.org/10.1097/psy.0000000000000944
1136. World Health Organization. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. 2003. https://iris.who.int/handle/10665/42682
1137. Foley L, Larkin J, Lombard-Vance R, Murphy AW, Hynes L, Galvin E, et al. Prevalence and predictors of medication non-adherence among people living with multimorbidity: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2021;11:e044987. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044987
1138. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. Eur J Prev Cardiol 2019;26:824–35. https://doi.org/10.1177/2047487318 825350
1139. Pedretti RFE, Hansen D, Ambrosetti M, Back M, Berger T, Ferreira MC, et al. How to optimize the adherence to a guideline-directed medical therapy in the secondary prevention of cardiovascular diseases: a clinical consensus statement from the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). Eur J Prev Cardiol 2023;30:149–66. https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac204
1140. Gardner B, Lally P, Wardle J. Making health habitual: the psychology of 'habitformation' and general practice. Br J Gen Pract 2012;62:664–6. https://doi.org/10.3399/bjgp12X659466
1141. Brørs G, Dalen H, Allore H, Deaton C, Fridlund B, Osborne RH, et al. Health literacy and risk factors for coronary artery disease (from the CONCARDPCI study). Am J Cardiol 2022;179:22–30. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.06.016
1142. Jennings CS, Astin F, Prescott E, Hansen T, Gale Chris P, De Bacquer D. Illness perceptions and health literacy are strongly associated with health-related quality of life, anxiety and depression in patients with coronary heart disease: results from the EUROASPIRE V cross-sectional survey. Eur J Cardiovasc Nurs 2023;22:719–29. https://doi.org/10.1093/eurjcn/zvac105
1143. Chiang CY, Choi KC, Ho KM, Yu SF. Effectiveness of nurse-led patient-centered care behavioral risk modification on secondary prevention of coronary heart disease: a systematic review. Int J Nurs Stud 2018;84:28–39. https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu. 2018.04.012
1144. O'Connor EA, Evans CV, Rushkin MC, Redmond N, Lin JS. Behavioral counseling to promote a healthy diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults with cardiovascular risk factors: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 2020;324:2076–94. https://doi.org/10.1001/jama.2020.17108
1145. Garcia-Lunar I, van der Ploeg HP, Fernandez Alvira JM, van Nassau F, Castellano Vázquez JM, van der Beek AJ, et al. Effects of a comprehensive lifestyle intervention on cardiovascular health: the TANSNIP-PESA trial. Eur Heart J 2022;43:3732–45. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac378
1146. Gandhi S, Chen S, Hong L, Sun K, Gong E, Li C, et al. Effect of mobile health interventions on the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. Can J Cardiol 2017;33:219–31. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.08.017
1147. Akinosun AS, Polson R, Diaz-Skeete Y, De Kock JH, Carragher L, Leslie S, et al. Digital technology interventions for risk factor modification in patients with cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. JMIR Mhealth Uhealth 2021;9:e21061. https://doi.org/10.2196/21061
1148. Kaihara T, Intan-Goey V, Scherrenberg M, Falter M, Frederix I, Dendale P. Impact of activity trackers on secondary prevention in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol 2022;29:1047–56. https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab146
1149. Patterson K, Davey R, Keegan R, Freene N. Smartphone applications for physical activity and sedentary behaviour change in people with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2021;16:e0258460. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258460
1150. Du L, Cheng Z, Zhang Y, Li Y, Mei D. The impact of medication adherence on clinical outcomes of coronary artery disease: a meta-analysis. Eur J Prev Cardiol 2017;24:962–70. https://doi.org/10.1177/2047487317695628
1151. Sanfélix-Gimeno G, Peiró S, Ferreros I, Pérez-Vicente R, Librero J, Catalá-López F, et al. Adherence to evidence-based therapies after acute coronary syndrome: a retrospective population-based cohort study linking hospital, outpatient, and pharmacy health information systems in Valencia, Spain. J Manag Care Pharm 2013;19:247–57. https://doi.org/10.18553/jmcp.2013.19.3.247
1152. Garcia RA, Spertus JA, Benton MC, Jones PG, Mark DB, Newman JD, et al. Association of medication adherence with health outcomes in the ISCHEMIA trial. J Am Coll Cardiol 2022;80:755–65. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.05.045
1153. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. Cochrane Database Syst Rev 2014;2014:CD000011. https://doi.org/10.1002/14651858.CD000011.pub4
1154. Conn VS, Ruppar TM. Medication adherence outcomes of 771 intervention trials: systematic review and meta-analysis. Prev Med 2017;99:269–76. https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2017.03.008
1155. Fuller RH, Perel P, Navarro-Ruan T, Nieuwlaat R, Haynes RB, Huffman MD. Improving medication adherence in patients with cardiovascular disease: a systematic review. Heart 2018;104:1238–43. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312571
1156. Cross AJ, Elliott RA, Petrie K, Kuruvilla L, George J. Interventions for improving medication-taking ability and adherence in older adults prescribed multiple medications. Cochrane Database Syst Rev 2020;5:CD012419. https://doi.org/10.1002/14651858.CD012419.pub2
1157. Mahtani KR, Heneghan CJ, Glasziou PP, Perera R. Reminder packaging for improving adherence to self-administered long-term medications. Cochrane Database Syst Rev 2011;9:CD005025. https://doi.org/10.1002/14651858.CD005025.pub3
1158. Lapa ME, Swabe GM, Rollman BL, Muldoon MF, Thurston RC, Magnani JW. Assessment of depression and adherence to guideline-directed medical therapies following percutaneous coronary intervention. JAMA Netw Open 2022;5:e2246317. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.46317
1159. Schmieder RE, Wassmann S, Predel HG, Weisser B, Blettenberg J, Gillessen A, et al. Improved persistence to medication, decreased cardiovascular events and reduced all-cause mortality in hypertensive patients with use of single-pill combinations: results from the START-study. Hypertension 2023;80:1127–35. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20810
1160. Simon ST, Kini V, Levy AE, Ho PM. Medication adherence in cardiovascular medicine. BMJ 2021;374:n1493. https://doi.org/10.1136/bmj.n1493
1161. Thom S, Poulter N, Field J, Patel A, Prabhakaran D, Stanton A, et al. Effects of a fixeddose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. JAMA 2013;310:918–29. https://doi.org/10.1001/jama.2013.277064
1162. Jeong SM, Kim S, Wook Shin D, Han K, Hyun Park S, Hyuk Kim S, et al. Persistence and adherence to antihypertensive drugs in newly treated hypertensive patients according to initial prescription. Eur J Prev Cardiol 2021;28:e1–4. https://doi.org/10.1177/2047487319900326
1163. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, Quesada AJ, Owen R, Fernandez-Ortiz A, et al. Polypill strategy in secondary cardiovascular prevention. N Engl J Med 2022;387:967–77. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208275
1164. Adler AJ, Martin N, Mariani J, Tajer CD, Owolabi OO, Free C, et al. Mobile phone text messaging to improve medication adherence in secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2017;4:CD011851. https://doi.org/10.1002/14651858.CD011851.pub2
1165. Kassavou A, Mirzaei V, Brimicombe J, Edwards S, Massou E, Prevost AT, et al. A highly tailored text and voice messaging intervention to improve medication adherence in patients with either or both hypertension and type 2 diabetes in a UK primary care setting: feasibility randomized controlled trial of clinical effectiveness. J Med Internet Res 2020;22:e16629. https://doi.org/10.2196/16629
1166. Castellano JM, Sanz G, Penalvo JL, Bansilal S, Fernández-Ortiz A, Alvarez L, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. J Am Coll Cardiol 2014;64:2071–82. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.08.021
1167. Wilson PW, D'Agostino R Sr, Bhatt DL, Eagle K, Pencina MJ, Smith SC, et al. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. Am J Med 2012;125:695–703.e1. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.01.014
1168. De Bacquer D, Ueda P, Reiner Z, De Sutter J, De Smedt D, Lovic D, et al. Prediction of recurrent event in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE risk model. Eur J Prev Cardiol 2022;29:328–39. https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa128
1169. De Bacquer D, Ueda P, Reiner Z, De Sutter J, De Smedt D, Lovic D, et al. EUROASPIRE Risk Calculator. https://www.calconic.com/calculator-widgets/euroaspire-risk-factor-%20calculator/5f6223fab75b14001e1f3c67?layouts=true
1170. Cho SMJ, Koyama S, Honigberg MC, Surakka I, Haidermota S, Ganesh S, et al. Genetic, sociodemographic, lifestyle, and clinical risk factors of recurrent coronary artery disease events: a population-based cohort study. Eur Heart J 2023;44:3456–65. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad380
1171. Iribarren C, Lu M, Jorgenson E, Martínez M, Lluis-Ganella C, Subirana I, et al. Clinical utility of multimarker genetic risk scores for prediction of incident coronary heart disease: a cohort study among over 51 000 individuals of European ancestry. Circ Cardiovasc Genet 2016;9:531–40. https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001522
1172. Weintraub WS, Boden WE. Can we measurably improve the prediction of recurrent coronary artery disease events? Eur Heart J 2023;44:3466–8. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad464
1173. Park D-W, Kang D-Y, Ahn J-M, Yun S-C, Yoon Y-H, Hur S-H, et al. Routine functional testing or standard care in high-risk patients after PCI. New Engl J Med 2022;387:905–15. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208335
1174. Chan M, Ridley L, Dunn DJ, Tian DH, Liou K, Ozdirik J, et al. A systematic review and meta-analysis of multidetector computed tomography in the assessment of coronary artery bypass grafts. Int J Cardiol 2016;221:898–905. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.264
1175. Li Y, Yu M, Li W, Lu Z, Wei M, Zhang J. Third generation dual-source CT enables accurate diagnosis of coronary restenosis in all size stents with low ra-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Fri, 04 Jul 2025, 00:22:16

diation dose and preserved image quality. Eur Radiol 2018;28:2647–54. https://doi.org/10.1007/s00330-017-5256-3
1176. Mansour HH, Alajerami YS, Abushab KM, Quffa KM. The diagnostic accuracy of coronary computed tomography angiography in patients with and without previous coronary interventions. J Med Imaging Radiat Sci 2022;53:81–6. https://doi.org/10.1016/j.jmir.2021.10.005
1177. Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, Keon WJ, Hooper GD, Burton JR. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. J Am Coll Cardiol 1996;28:616–26. https://doi.org/10.1016/0735-1097(96)00206-9
1178. Barbero U, Iannaccone M, d'Ascenzo F, Barbero C, Mohamed A, Annone U, et al. 64 Slice-coronary computed tomography sensitivity and specificity in the evaluation of coronary artery bypass graft stenosis: a meta-analysis. Int J Cardiol 2016;216:52–7. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.156
1179. de Winter RW, Rahman MS, van Diemen PA, Schumacher SP, Jukema RA, Somsen YBO, et al. Diagnostic and management strategies in patients with late recurrent angina after coronary artery bypass grafting. Curr Cardiol Rep 2022;24:1309–25. https://doi.org/10.1007/s11886-022-01746-w
1180. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Germano G, et al. Threshold, incidence, and predictors of prognostically high-risk silent ischemia in asymptomatic patients without prior diagnosis of coronary artery disease. J Nucl Cardiol 2009;16:193–200. https://doi.org/10.1007/s12350-008-9016-2
1181. Al-Lamee RK, Shun-Shin MJ, Howard JP, Nowbar AN, Rajkumar C, Thompson D, et al. Dobutamine stress echocardiography ischemia as a predictor of the placebo-controlled efficacy of percutaneous coronary intervention in stable coronary artery disease: the stress echocardiography-stratified analysis of ORBITA. Circulation 2019;140:1971–80. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042918
1182. Stefanini GG, Alfonso F, Barbato E, Byrne R, Capodanno D, Colleran R, et al. Management of myocardial revascularisation failure: an expert consensus document of the EAPCI. EuroIntervention 2020;16:e875–90. https://doi.org/10.4244/eij-d-20-00487
1183. Taniwaki M, Windecker S, Zaugg S, Stefanini GG, Baumgartner S, Zanchin T, et al. The association between in-stent neoatherosclerosis and native coronary artery disease progression: a long-term angiographic and optical coherence tomography cohort study. Eur Heart J 2015;36:2167–76. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv227
1184. Pereg D, Fefer P, Samuel M, Wolff R, Czarnecki A, Deb S, et al. Native coronary artery patency after coronary artery bypass surgery. JACC Cardiovasc Interv 2014;7:761–7. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.01.164
1185. Adriaenssens T, Joner M, Godschalk TC, Malik N, Alfonso F, Xhepa E, et al. Optical coherence tomography findings in patients with coronary stent thrombosis: a report of the PRESTIGE consortium (prevention of late stent thrombosis by an interdisciplinary global European effort). Circulation 2017;136:1007–21. https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.026788
1186. Giacoppo D, Alfonso F, Xu B, Claessen BEPM, Adriaenssens T, Jensen C, et al. Drug-coated balloon angioplasty versus drug-eluting stent implantation in patients with coronary stent restenosis. J Am Coll Cardiol 2020;75:2664–78. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.006
1187. Giacoppo D, Alvarez-Covarrubias HA, Koch T, Cassese S, Xhepa E, Kessler T, et al. Coronary artery restenosis treatment with plain balloon, drug-coated balloon, or drug-eluting stent: 10-year outcomes of the ISAR-DESIRE 3 trial. Eur Heart J 2023;44:1343–57. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad026
1188. Elgendy IY, Mahmoud AN, Elgendy AY, Mojadidi MK, Elbadawi A, Eshtehardi P, et al. Drug-eluting balloons versus everolimus-eluting stents for in-stent restenosis: a meta-analysis of randomized trials. Cardiovasc Revasc Med 2019;20:612–8. https://doi.org/10.1016/j.carrev.2018.08.010
1189. Doenst T, Sousa-Uva M. How to deal with nonsevere stenoses in coronary artery bypass grafting—a critical perspective on competitive flow and surgical precision. Curr Opin Cardiol 2022;37:468–73. https://doi.org/10.1097/hco.0000000000000993
1190. Zhao DX, Leacche M, Balaguer JM, Boudoulas KD, Damp JA, Greelish JP, et al. Routine intraoperative completion angiography after coronary artery bypass grafting and 1-stop hybrid revascularization results from a fully integrated hybrid catheterization laboratory/operating room. J Am Coll Cardiol 2009;53:232–41. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.10.011
1191. Mehta RH, Ferguson TB, Lopes RD, Hafley GE, Mack MJ, Kouchoukos NT, et al. Saphenous vein grafts with multiple versus single distal targets in patients undergoing coronary artery bypass surgery: one-year graft failure and five-year outcomes from the Project of Ex-Vivo Vein Graft Engineering via Transfection (PREVENT) IV trial. Circulation 2011;124:280–8. https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.991299
1192. Morrison DA, Sethi G, Sacks J, Henderson WG, Grover F, Sedlis S, et al. Percutaneous coronary intervention versus repeat bypass surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia: AWESOME randomized trial and registry experience with post-CABG patients. J Am Coll Cardiol 2002;40:1951–4. https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02560-3
1193. Xenogiannis I, Tajti P, Hall AB, Alaswad K, Rinfret S, Nicholson W, et al. Update on cardiac catheterization in patients with prior coronary artery bypass graft surgery. JACC Cardiovasc Interv 2019;12:1635–49. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.04.051
1194. Doenst T, Haverich A, Serruys P, Bonow RO, Kappetein P, Falk V, et al. PCI and CABG for treating stable coronary artery disease: JACC review topic of the week. J Am Coll Cardiol 2019;73:964–76. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.053
1195. Sabik JF 3rd, Raza S, Blackstone EH, Houghtaling PL, Lytle BW. Value of internal thoracic artery grafting to the left anterior descending coronary artery at coronary reoperation. J Am Coll Cardiol 2013;61:302–10. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.045
1196. Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, Ellis SG, Topol EJ, Lauer MS. Predictors of revascularization method and long-term outcome of percutaneous coronary intervention or repeat coronary bypass surgery in patients with multivessel coronary disease and previous coronary bypass surgery. Eur Heart J 2006;27:413–8. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi646
1197. Brilakis ES, O'Donnell CI, Penny W, Armstrong EJ, Tsai T, Maddox TM, et al. Percutaneous coronary intervention in native coronary arteries versus bypass grafts in patients with prior coronary artery bypass graft surgery: insights from the Veterans Affairs clinical assessment, reporting, and tracking program. JACC Cardiovasc Interv 2016;9:884–93. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.01.034
1198. Caceres J, Atal P, Arora R, Yee D. Enhanced external counterpulsation: a unique treatment for the "No-Option" refractory angina patient. J Clin Pharm Ther 2021;46:295–303. https://doi.org/10.1111/jcpt.13330
1199. Verheye S, Jolicoeur EM, Behan MW, Pettersson T, Sainsbury P, Hill J, et al. Efficacy of a device to narrow the coronary sinus in refractory angina. N Engl J Med 2015;372:519–27. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402556
1200. Hochstadt A, Itach T, Merdler I, Ghantous E, Ziv-Baran T, Leshno M, et al. Effectiveness of coronary sinus reducer for treatment of refractory angina: a meta-analysis. Can J Cardiol 2022;38:376–83. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.12.009
1201. Foley MJ, Rajkumar CA, Ahmed-Jushuf F, Simader FA, Chotai S, Pathimagaraj RH, et al. Coronary sinus reducer for the treatment of refractory angina (ORBITA-COSMIC): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2024;403:1543–53. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)00256-3
1202. Velagapudi P, Turagam M, Kolte D, Khera S, Hyder O, Gordon P, et al. Intramyocardial autologous CD34+ cell therapy for refractory angina: a meta-analysis of randomized controlled trials. Cardiovasc Revasc Med 2019;20:215–9. https://doi.org/10.1016/j.carrev.2018.05.018
1203. Jones DA, Weeraman D, Colicchia M, Hussain MA, Veerapen D, Andiapen M, et al. The impact of cell therapy on cardiovascular outcomes in patients with refractory angina. Circ Res 2019;124:1786–95. https://doi.org/10.1161/circresaha.118.314118
1204. Giannini F, Baldetti L, Konigstein M, Rosseel L, Ruparelia N, Gallone G, et al. Safety and efficacy of the reducer: a multi-center clinical registry—REDUCE study. Int J Cardiol 2018;269:40–4. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.06.116
1205. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2018;20:1505–35. https://doi.org/10.1002/ejhf.1236
1206. Adamo M, Grasso C, Capodanno D, Rubbio AP, Scandura S, Giannini C, et al. Five-year clinical outcomes after percutaneous edge-to-edge mitral valve repair: insights from the multicenter GRASP-IT registry. Am Heart J 2019;217:32–41. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.06.015
1207. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J 2022;43:3997–4126. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262
1208. Praz F, Muraru D, Kreidel F, Lurz P, Hahn RT, Delgado V, et al. Transcatheter treatment for tricuspid valve disease. EuroIntervention 2021;17:791–808. https://doi.org/10.4244/eij-d-21-00695
1209. Sorajja P, Whisenant B, Hamid N, Naik H, Makkar R, Tadros P, et al. Transcatheter repair for patients with tricuspid regurgitation. New Engl J Med 2023;388:1833–42. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2300525
1210. Sogaard R, Diederichsen ACP, Rasmussen LM, Lambrechtsen J, Steffensen FH, Frost L, et al. Cost effectiveness of population screening vs. no screening for cardiovascular disease: the Danish Cardiovascular Screening trial (DANCAVAS). Eur Heart J 2022;43:4392–402. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac488
1211. Schinkel AF, Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Ferrari R, Rahimtoola SH. Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes. Curr Probl Cardiol 2007;32:375–410. https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2007.04.001