

# L'ischemia miocardica silente

*Autore: Alberto Lomuscio*

## RIASSUNTO

L'ischemia miocardica silente corrisponde a una forma di ischemia asintomatica che compare durante l'esecuzione dell'ecg dinamico di Holter o durante test da sforzo. Essa è dovuta alla discrepanza tra richieste e rifornimento di ossigeno al miocardio. Il principale mezzo diagnostico è rappresentato dal Holter, che è in grado di rivelare tutti gli episodi ischemici durante le normali attività quotidiane del paziente. Anche il test da sforzo è oltremodo utile per la diagnosi di ischemia asintomatica, ma l'incidenza dei falsi positivi resta comunque elevata. Altri ausili diagnostici sono rappresentati dalla scintigrafia miocardica perfusionale e dall'ecocardiografia da stress.

Dal punto di vista terapeutico, i betabloccanti vengono utilizzati quando la base fisiopatologica dell'ischemia è la discrepanza tra richieste e rifornimento di ossigeno, mentre i calcioantagonisti trovano applicazione qualora la causa dell'ischemia risieda in un evento vasospastico. I nitroderivati vengono associati sia ai betabloccanti che ai calcio-antagonisti quando la monoterapia si rivela insufficiente a controllare gli episodi ischemici.

## INTRODUZIONE

Il termine di "ischemia miocardica silente" clinicamente si riferisce all'insorgenza, in pazienti con coronaropatia già nota, di episodi di ischemia transitoria asintomatica rilevati durante l'esecuzione di un test da sforzo o dall'analisi della registrazione dell'ECG dinamico secondo Holter delle 24-48 ore, in libera attività.

L'ischemia miocardica silente è essenzialmente caratterizzata da una discrepanza tra l'apporto di ossigeno al miocardio e le richieste di quest'ultimo, in assenza di dolore anginoso o di suoi equivalenti. L'iposensibilità al dolore può essere causata dalla mancanza di stimoli adeguati, da un difetto della percezione del dolore, o della sua trasmissione a livello centrale.

La relazione di causa-effetto tra ischemia e dolore toracico è stata individuata solo all'inizio di questo secolo da Herrick grazie al quale, per molto tempo, si è ritenuto che "ischemia miocardica" e "angina pectoris" (termine introdotto da Heberden nel 1772 e che significa "dolore toracico") fossero sinonimi e che in assenza di dolore toracico non ci fosse ischemia miocardica. È stato solo negli Anni Trenta con Master, e negli Anni Sessanta con Kemp ed Ellestad che con l'introduzione della prova da sforzo fu possibile dimostrare la presenza di segni elettrocardiografici di ischemia (sottoslivellamento del tratto ST) in assenza di dolore. L'ausilio dell'ECG dinamico (Holter) ha ulteriormente confermato che l'insorgenza di ischemia asintomatica può avvenire in soggetti in piena attività non sottoposti a particolari stress, anche più volte nella stessa giornata. Questi dati sono poi stati riconfermati da altre metodiche di diagnosi più sofisticate, come la scintigrafia miocardica. Peter F. Cohn, uno dei massimi studiosi delle patologie coronariche asintomatiche, incomincia i suoi studi già nei primi Anni Settanta, introducendo dapprima il concetto di "un difettoso sistema di allarme nei confronti dell'angina" e in seguito, nel 1981, proponendo una classificazione dei pazienti con patologie coronariche e ischemia miocardica asintomatica, in tre categorie, che comprendono:

- 1) Soggetti del tutto asintomatici e per tale motivo identificati in maniera del tutto casuale.
- 2) Soggetti asintomatici dopo un IMA ma con ischemia attiva ancora dimostrabile.
- 3) Pazienti con angina ed episodi ischemici asintomatici in alcuni casi ma non in altri.

È proprio grazie a questa classificazione che studiando le tre categorie di pazienti sopra esposte, si sono ottenute informazioni circa il decorso clinico e la prognosi della coronaropatia asintomatica. Si è dunque accertato che l'ischemia miocardica silente, pur essendo un fenomeno ubiquitario, è presente nel 5% dei soggetti asintomatici (in cui la diagnosi risulta più difficoltosa perché scoperti casualmente durante esecuzione di test da sforzo e in seguito sottoposti ad esame coronarografico), in circa un terzo dei pazienti

della seconda categoria (postinfartuati asintomatici, rilevata durante esecuzione di esami di controllo), e infine in molti pazienti con angina (in cui in molti casi gli episodi asintomatici superano di tre-quattro volte il numero di quelli sintomatici). In generale dunque la prognosi in soggetti con coronaropatia asintomatica sembra buona, a eccezione dei pazienti con patologia trivascolare. Allo stesso modo, anche i pazienti asintomatici dopo un IMA con malattia trivascolare presentano una prognosi sfavorevole e una mortalità del 6%. Nei pazienti con angina cronica e sottoslivellamento del tratto ST al test da sforzo, sia sintomatico che silente, è presente una prognosi simile. I dati Holter sull'angina instabile indicano invece che l'ischemia prolungata, in genere silente, rappresenta un indice prognostico negativo sia nei confronti della morbilità che della mortalità cardiovascolare. La vastità del problema è poi ulteriormente chiarita dai numerosissimi casi di morte improvvisa riscontrati ogni anno, non associati ad una precedente storia di angina ma con estese lesioni aterosclerotiche presenti al tavolo autoptico.

E' stato valutato che tra i 250.000 e i 350.000 decessi all'anno siano improvvisi. Il numero dei soggetti senza patologia coronarica manifesta é molto elevato.

Kuller ha scritto che "l'ampio pool di individui attualmente di età superiore ai 30-40 anni con patologia aterosclerotica coronarica silente, ma significativa, e con stenosi coronarica contribuirà all'elevata incidenza di morte improvvisa, almeno nei prossimi 20-30 anni".

Inoltre, in uno studio di Cohn su pazienti infartuati sintomatici e asintomatici, è emersa una maggiore frequenza nel gruppo degli asintomatici a sviluppare IMA inferiore (65% vs 47%) e a presentare patologia monovasale (40% vs 11%).

La patologia multivasale era comunque presente anche nei soggetti asintomatici e ciò escludeva il sospetto che l'assenza di dolore indicasse lesioni coronariche meno gravi.

Sempre nel 1981 Cohn aveva posto 4 importanti questioni, che sono però ancora attuali, e alle quali noi cercheremo di rispondere a grandi linee, basandoci sui dati della letteratura internazionale. I punti fondamentali cercano di identificare:

- 1) le basi fisiopatologiche dell'ischemia silente.
- 2) La prevalenza dei diversi tipi di ischemia silente e la loro prognosi (di cui si é già parlato riportando la classificazione di Cohn).
- 3) La scelta dei metodi di diagnosi non invasiva più efficaci.
- 4) Il loro trattamento terapeutico (medico o chirurgico).

L'ischemia silente costituisce dunque un importante problema diagnostico e terapeutico, in quanto, non causando al paziente alcun sintomo, viene spesso sottovalutata, nonostante essa appaia associata ad un aumentato rischio di morte improvvisa e di IMA, legata alla distribuzione circadiana degli episodi di ischemia silente (picco mattutino e pomeridiano). Inoltre, come vedremo più avanti, un corretto approccio diagnostico permette di distinguere le forme di ischemia a prevalente patogenesi vasospastica (in cui sono indicati i nitroderivati e/o i calcioantagonisti) dalle forme secondarie ad un aumento del lavoro cardiaco, (in cui i farmaci di elezione sono i betabloccanti beta1 -selettivi). Il "difettoso sistema di allarme nei confronti dell'angina" espone dunque il paziente a un maggior numero di insulti ischemici rispetto ai soggetti con normale soglia algogena. Da qui un'altra domanda: quali sono i meccanismi dell'alterata sensibilità al dolore presente in questi pazienti? Allo stato attuale delle conoscenze, non é ancora chiaro se l'ischemia silente sia indice di successivi accidenti coronarici o se sia responsabile del loro sviluppo. Certamente brevi periodi di ischemia possono avere effetto cumulativo portando a necrosi miocardica, in assenza di infarto. Non è comunque ancora chiaro come mai i pazienti con coronaropatia asintomatica presentino come complicanze la morte improvvisa, l'infarto miocardico silente (che colpisce il 20-25% dei soggetti con ischemia silente) e la miocardiopatia ischemica, la quale provocando fibrosi diffusa determinerebbe una sindrome clinica indistinguibile da una miocardiopatia congestizia primitiva.

# **LE BASI FISIOPATOLOGICHE DELL'ISCHEMIA SILENTE E I MECCANISMI FISIOPATOLOGICI DELL'ALTERATA SENSIBILITÀ' AL DOLORE**

## **FISIOPATOLOGIA DELL'ISCHEMIA SILENTE**

Nell'ultimo decennio il concetto di ischemia tradizionalmente inteso, vale a dire come squilibrio tra l'apporto e le richieste di ossigeno da parte del miocardio in seguito a variazioni della frequenza cardiaca, della contrattilità o della tensione di parete intraventricolare non soddisfatte da un aumento del flusso coronarico per la presenza di lesioni aterosclerotiche, è stato soppiantato dal concetto di "vasocinetica coronarica attiva", introdotto da Maseri e Coll., che si verifica soprattutto durante le prime ore del mattino e nel tardo pomeriggio, sottolineando in tal modo l'importanza di una riserva variabile del flusso coronarico.

I dati degli studi sui meccanismi patogenetici dell'ischemia silente derivano dall'analisi dei tracciati elettrocardiografici dinamici di pazienti coronaropatici noti, registrati durante attività libera, in genere in ambiente extraospedaliero. La maggior parte degli eventi consiste in graduali sottoslivellamenti del tratto ST, in circostanze nelle quali il paziente non era stato sottoposto a particolari stress. Si è notato che le alterazioni elettrocardiografiche erano state precedute da graduali aumenti sia della pressione arteriosa che della frequenza cardiaca, suggerendo chiaramente un aumento dell'attività simpatica. Solo in un quarto o in un terzo degli eventi ischemici silenti non è stato notato aumento dell'attività simpatica prima delle alterazioni elettrocardiografiche. L'aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca si traducono in un aumento della domanda di ossigeno miocardico e quindi del lavoro cardiaco.

Gli aumenti dell'attività nervosa simpatica hanno anche notevoli influenze sulla circolazione coronarica, dal momento che è noto lo stretto controllo che il sistema nervoso neurovegetativo e le catecolamine circolanti, secondo ritmi circadiani, esercitano sull'albero coronarico. Inoltre, alcuni studi su pazienti coronaropatici hanno evidenziato una notevole associazione di questi episodi ischemici silenti e la presenza di stenosi coronariche epicardiche causate da eventi aterosclerotici. Sappiamo infatti da studi effettuati sia in laboratorio che nell'uomo, che queste stenosi sono in grado di alterare i gradienti pressori, la velocità del flusso e di determinare variazioni del cosiddetto "share-stress". A livello dell'endotelio coronarico si verificano poi delle disfunzioni cellulari responsabili dell'insufficiente vasodilatazione o aumento della costrizione anomala o paradossa, in risposta a vari stimoli. La vasocostrizione paradossa nei pazienti con stenosi critiche, associata a un aumento dell'attività simpatica e dei livelli plasmatici di noradrenalina, soprattutto in due momenti particolari della giornata (picco mattutino e picco del tardo pomeriggio), sarebbe uno dei meccanismi patogenetici più importanti responsabili dell'ischemia silente.

Perciò, il processo continuo di aterosclerosi delle coronarie si traduce da un lato nella crescita delle placche aterosclerotiche ostruenti il flusso coronarico, e dall'altra in un danno dello strato endoteliale che si manifesta nella mancanza delle normali risposte dilatatorie e l'instaurarsi di un aumento delle risposte costrittrici a varie sostanze. In modo particolare, quando l'endotelio è tossicamente danneggiato, perde la capacità di produrre il fattore di rilascio endotelio-dipendente (EDRF). Anche l'esposizione a fattori di rischio coronarico come l'ipemia può condurre alla perdita delle risposte vasodilatatrici.

Gli studi effettuati in laboratorio di cateterismo sull'uomo hanno dimostrato chiaramente questa perdita funzionale e lo sviluppo di una vasocostrizione anomala. Inoltre, non appena si verificano lacerazioni dello strato endoteliale, vi può essere anche una perdita della funzione anticoagulante con adesione piastrinica e trombosi.

Sembra poi che ci sia una stretta relazione tra il problema della trombosi (con interposizione delle piastrine malfunzionanti e quella del vasospasmo). Il ruolo delle piastrine sta prendendo sempre più rilievo, in quanto la funzionalità risulta alterata sia all'inizio del processo che in seguito durante la coagulazione, a causa delle anomalie di flusso dovute alla stenosi. Molti dei fattori liberati dalle piastrine (come la serotonina) producono un'eccessiva vasocostrizione a livello delle arterie aterosclerotiche. Ma è interessante osservare che i fattori di crescita prodotti da esse o con esse interagenti siano anche agonisti del calcio e quindi agenti vasocostrittori. Negli studi sull'ischemia silente, molto recenti sono poi le osservazioni di cui si è già fatto cenno, sulla presenza di una variazione circadiana degli episodi ischemici nelle prime ore della giornata (tra le 6 e le 12) e nel tardo pomeriggio.

Ciò è probabilmente dovuto all'aumento della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa, del livello

plasmatico di catecolamine, e dal tono nervoso simpatico, subito dopo il risveglio mattutino, quando l'aumento dell'attività simpatica è volto al mantenimento della pressione arteriosa e della corretta distribuzione del flusso sanguigno agli organi vitali. Nei pazienti con stenosi coronariche emodinamicamente significative, l'aumentata richiesta di ossigeno non è soddisfatta a causa della maggiore vasocostrizione di arterie con endotelio malfunzionante. Il "picco del tardo pomeriggio" è invece molto più difficile sia da osservare che da spiegare. Esso non è così evidente come il "picco del mattino", ma sembra avvenire intorno alle 18. Può darsi che anch'esso sia legato ad alterazioni del tono simpatico, dal momento che sembra ridursi dopo somministrazione di betabloccanti.

Non certo meno importanti sono stati poi gli studi sulla disfunzione ventricolare sinistra durante ischemia silente, e quelli sul flusso coronarico, i cui risultati hanno permesso di individuare la sequenza di eventi che si verifica durante un episodio di ischemia silente, in modo da confrontarlo con le variazioni emodinamiche studiate nell'ischemia miocardica, caratterizzato da angina o suoi equivalenti.

Chierchia e Coll., studiando un gruppo di pazienti con angina a riposo, cui venivano rilevati i parametri emodinamici ed elettrocardiografici, ha osservato che circa l'84% dei 293 episodi di modificazione del tratto ST e dell'onda T era asintomatico. Buona parte degli episodi asintomatici era associata ad un aumento di 5 mmHg o più della pressione telediastolica ventricolare sinistra o di quella diastolica polmonare. A ciò si aggiungevano poi la riduzione degli indici del picco di contrazione e di rilassamento in più dell'88% degli episodi asintomatici. E' stato anche riscontrato dagli stessi Autori che gli episodi asintomatici erano caratterizzati da una minore durata e da una minore disfunzione ischemica del ventricolo sinistro rispetto agli episodi sintomatici. Ciò ha portato gli studiosi a ipotizzare che gli episodi asintomatici possano rappresentare gradi più lievi di ischemia, nonostante l'indicazione che la gravità dell'ischemia non fosse il solo fattore coinvolto nella genesi del dolore.

Sono stati dunque esaminati, in altri lavori, altri parametri, quali la cinetica di parete, la frazione di eiezione, e il volume telesistolico, giungendo talvolta a risultati anche discordanti, a seconda dei gruppi di pazienti scelti e delle metodiche utilizzate (scintigrafia e ventricolografia con mezzo di contrasto, e cocardiografia, scintigrafia con Tallio-201 e Rubidio-82).

La maggior parte degli studi non ha però mostrato alcuna evidenza di minore compromissione miocardica durante gli episodi asintomatici rispetto a quelli sintomatici.

Il dolore, se presente, si è sempre manifestato 15-120 secondi dopo l'inizio delle alterazioni del segmento ST e dell'onda T.

Sono stati proprio gli studi associati ad angioplastica coronarica a fornire dati molto interessanti sulla "cascata" di eventi che avviene durante ischemia miocardica. Grazie a questi si è notato che la risposta all'ischemia miocardica transitoria acuta, prodotta con angioplastica, comporta modificazioni sia della funzione sistolica che di quella diastolica del ventricolo sinistro. La risposta ischemica è quindi segnalata dalla compromissione della diastole del ventricolo sinistro seguita da modificazioni elettrocardiografiche, compromissione della sistole e angina.

E' chiaro dunque che nell'ischemia vi è dapprima disfunzione del flusso coronarico, con prove emodinamiche di disfunzione ventricolare sinistra, che è a sua volta seguita da modificazioni del tracciato elettrocardiografico riferite al tratto ST e infine da angina, quando manifesta.

Ma per quale motivo in molti pazienti coronaropatici gli eventi ischemici risultano asintomatici?

## **FISIOPATOLOGIA DELL'ALTERATA SENSIBILITÀ AL DOLORE**

Anche in questo caso sono molti i meccanismi proposti per spiegare l'assenza di dolore in corso di ischemia. E' stato accertato con il test di stimolazione cutanea, con quello di stimolazione elettrica della polpa dentaria e con il cold pressor test, che i pazienti con ischemia miocardica silente presentano una soglia di percezione del dolore molto più alta sia nei confronti del dolore viscerale o anginoso che di quello somatico.

Molti altri Autori hanno dimostrato che l'ischemia silente può essere causata da una disfunzione dei centri nocicettivi del sistema nervoso centrale, in cui un'anomalia della rete neuronale che trasmette il dolore o alterazioni nel rilascio di fattori quali le betaendorfine, possa essere alla base di una più elevata soglia di percezione del dolore. Molti dati suggeriscono una relazione tra i livelli circolanti di endorfine e i fenomeni

di analgesia in quanto nei soggetti in cui l'ischemia si presenta con eventi asintomatici sono presenti livelli plasmatici più elevati di betaendorfina sia in condizioni basali che dopo sforzo. Anche l'adenosina ha avuto un ruolo di rilievo nell'ambito degli studi svolti sull'alterata sensibilità al dolore, considerandola come mediatore della sensazione dolorifica. Crea e Coll. hanno osservato come la somministrazione intracoronarica di adenosina in pazienti con angina stabile provocasse dolore toracico non associato ai segni elettrocardiografici classici di ischemia. Al contrario, la somministrazione endovenosa di adenosina nei pazienti con ischemia prevalentemente silente caratterizzava l'insorgenza di un dolore di intensità minore, dopo una latenza più lunga, a causa di una minore sensibilità, più di tipo generalizzato che locale, agli effetti algogeni dell'adenosina stessa. Anche l'età sembra giocare un ruolo di rilievo nella percezione degli stimoli dolorosi, con ridotta capacità di percepire dolore ischemico cardiaco soprattutto nei pazienti anziani coronaropatici. Questo sembrerebbe causato dall'aumento delle resistenze vascolari periferiche che si realizza con l'invecchiamento e dall'aumento della pressione arteriosa che determinerebbe una disfunzione dei barocettori. Infine, non certo di minore importanza è la neuropatia autonoma causata dal diabete, fattore di rischio coronarico molto frequente nei pazienti anziani. I pazienti diabetici presentano un tempo di latenza più lungo tra l'insorgenza d'ischemia e quella del dolore. Le cause della neuropatia sono legate da un lato alle alterazioni dei vasa nervorum e delle fibre nervose, dall'altra all'accumulo di sorbitolo e fruttosio a livello della guaina mielinica cui consegue sia un'alterazione della funzionalità della pompa Na-K ATPasi dipendente, quanto una degenerazione della stessa guaina mielinica nervosa.

## **METODI DI DIAGNOSI**

### **IL MONITORAGGIO HOLTER.**

Ai metodi di diagnosi si è fatto cenno all'inizio del presente articolo. Insieme al test da sforzo, l'ECG dinamico per 24-48 ore (in quanto il periodo più appropriato è di 48 ore), è diventato uno strumento di grande utilità per documentare non solo la presenza di aritmie, ma anche quella di ischemia miocardica silente nel corso delle attività quotidiane. Il primo studio Holter effettuato per valutare il significato degli episodi asintomatici è quello di Schang e Pepine, in cui sono stati monitorizzati per periodi di 10 ore nel corso di 16 mesi 20 pazienti coronaropatici noti che presentavano stenosi coronariche confermate all'angiografia e test da sforzo positivo. In 2826 ore di registrazione sono stati documentati 411 episodi di alterazioni del tratto ST, di cui il 75% asintomatici, questi si manifestavano durante il sonno o a riposo e a frequenze cardiache non elevate. Un'ulteriore prova che le alterazioni del tratto ST fossero da imputare ad ischemia e che quindi quest'ultimo potesse essere considerato un marker di ischemia stessa fu fornita, nello stesso esperimento, dalla somministrazione di nitrati che ebbero l'effetto di ridurre la frequenza degli episodi ischemici. Ciò rappresentò un importante passo avanti nell'ambito dello studio dell'ischemia silente, in quanto numerose critiche erano state rivolte verso il vero significato dell'alterazione del tratto ST, considerata la labilità del reperto, sensibile alle alterazioni elettrolitiche, a farmaci, o all'iperventilazione. Deanfield e Coll. hanno ulteriormente confermato questi dati, documentando mediante tomografia ad emissione di positroni (PET) che l'ischemia si potesse manifestare senza angina e che le alterazioni del tratto ST fossero sottostimate dalla sintomatologia. Inoltre, che l'aumento della frequenza cardiaca non era sempre presente, facendo supporre che alla base dell'ischemia potesse esserci un incremento transitorio del tono vasomotorio, quindi un meccanismo vasospastico.

Gli stessi Autori hanno osservato che la maggior parte degli episodi asintomatici era di breve durata, mentre quelli sintomatici erano di durata maggiore, nonostante la sostanziale sovrapponibilità della grandezza dei difetti di perfusione. Cecci e Coll. hanno ipotizzato che la gravità degli episodi ischemici, cioè la quota di miocardio a rischio, potesse essere un fattore importante nel determinare l'assenza o la presenza di sintomatologia dolorosa, ciò è però risultato discordante dai risultati ottenuti da Kunkes e Coll., che hanno invece riportato la maggiore frequenza di episodi ischemici silenti in pazienti con patologia multivasale rispetto a quanto si verificava nei soggetti con patologia monovasale.

Nonostante questi risultati, l'uso dell'ECG dinamico per scoprire l'ischemia silente è stato notevolmente criticato, a causa dei risultati falsamente positivi, in soggetti maschi presumibilmente sani o di quelli

ottenuti in condizioni di iperattività del sistema nervoso autonomo, di prolasso della mitrale, o di astenia neurocircolatoria. Quando invece vengono studiati pazienti asintomatici con coronaropatia, l'Holter evidenzia episodi di ischemia asintomatici, caratterizzati da depressione del tratto ST di almeno un millimetro (0.1 mV) che duri un minuto, e sia separato da un altro episodio da un intervallo di almeno un minuto (regola 1 X 1 X 1).

### **LA PROVA DA SFORZO.**

La prova da sforzo è stata ed è ancora il test diagnostico più utilizzato per evidenziare un' ischemia, nonostante l'elevata percentuale di falsi positivi, soprattutto nei soggetti asintomatici. Lo screening, mediante prova da sforzo, dei pazienti asintomatici per individuare l'ischemia silente e la coronaropatia non manifesta, non è infatti giustificato, ad eccezione del gruppo dei pazienti ad alto rischio (con 2 o più fattori di rischio coronarico e familiarità per IMA in consanguinei prima dei 45 anni di età). Bartolet e Pepine hanno determinato la presenza di ischemia silente in soggetti asintomatici, considerando, come prova dell'ischemia indotta dallo sforzo, un sottoslivellamento del tratto ST  $\geq 1$  mm. Quando ai pazienti con test da sforzo positivo si è aggiunta la coronarografia per confermare la presenza o l'assenza di coronaropatia, solo il 3% ha presentato stenosi significative.

Quindi si può concludere che la prova da sforzo presenta una elevata percentuale di falsi positivi, ma anche una alta specificità per l'individuazione di ischemia miocardica, soprattutto se associati ad altri fattori di rischio. Ciò giustifica ulteriori test ed una attenta sorveglianza clinica.

### **ALTRI METODI DI DIAGNOSI: LA SCINTIGRAFIA PERFUSIONALE E L'ECOCARDIOGRAFIA IN CONDIZIONI DI STRESS.**

Questi metodi si basano sul fatto che in presenza di ischemia transitoria è possibile riscontrare o un difetto di perfusione o un'alterazione della cinetica di parete o entrambe. Per effettuare una diagnosi di ischemia con questi test non è necessaria, durante l'esecuzione dell'esame, la presenza di dolore. L'ecocardiografia in condizioni di stress viene utilizzata largamente per accertare una coronaropatia nota o sospetta, in quanto le alterazioni della cinetica di parete, anche negli individui asintomatici, si correlano perfettamente con le lesioni dell'arteria coronarica. Sembra infatti che l'ecocardiografia, soprattutto se associata alla prova da sforzo, all'impiego di farmaci o di altri stimoli, possa essere più sensibile delle metodiche elettrocardiografiche per individuare l'ischemia, con una buona specificità, nonostante il paziente sia asintomatico. Questa metodica ha senza alcun dubbio un futuro sia nella diagnosi di ischemia, che nella valutazione della vitalità di un miocardio scarsamente contrattile. La scintigrafia con tallio è un metodo di diagnosi anch'esso largamente usato per accertare una coronaropatia nota o sospetta, dimostrando addirittura una sensibilità superiore a quella del monitoraggio Holter nella stratificazione del rischio dei pazienti post-infartuati e individuando nel gruppo di pazienti con angina stabile, il sottogruppo con una maggior porzione di miocardio a rischio, per i quali sarà necessario effettuare un esame angiografico con mezzo di contrasto.

### **LA TERAPIA MEDICA**

Il corretto approccio diagnostico all'ischemia silente, basato sull'uso di due esami fondamentali (Holter e test ergometrico), permette di dividere i pazienti in due categorie in base al meccanismo patogenetico responsabile della coronaropatia asintomatica: da aumento del lavoro miocardico o da vasospasmo. Ciò è estremamente importante anche dal punto di vista pratico, perché permette di utilizzare i farmaci più adatti ai vari casi: beta bloccanti se l'ischemia è dovuta ad un aumento delle richieste di ossigeno (per tachicardia causata da stimolazione del sistema nervoso simpatico) o calcioantagonisti e nitroderivati nelle forme a prevalente patogenesi vasospastica. Tali eventi non sono preceduti dalla registrazione di un significativo incremento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, come invece accade nei primi. I calcioantagonisti, infatti, da una parte aumentano il flusso coronarico (dilatando i vasi epicardici e promuovendo lo sviluppo di un circolo collaterale), dall'altra, riducendo i valori pressori, riducono anche il fabbisogno miocardico di ossigeno. Anche i nitroderivati, come i calcioantagonisti, andrebbero raccomandati a

quei pazienti nei quali gli episodi ischemia silenti presentano un'impronta più marcatamente vasospastica. Questa categoria di farmaci può essere considerata una valida alternativa ai calcioantagonisti con i quali può essere associata, soprattutto in quei pazienti che non rispondono al singolo trattamento farmacologico. Anche nei pazienti trattati con soli betabloccanti che non rispondono alla terapia, si può ricorrere all'associazione con nitrati o con calcioantagonisti della famiglia delle diidropiridine (nisoldipina).

## **I BETABLOCCANTI.**

E' noto il meccanismo d'azione dei betabloccanti: essi agiscono riducendo il fabbisogno di ossigeno attraverso l'azione ipotensiva e inotropa e cronotropa negativa. Meno vantaggioso risulta invece l'effetto sul flusso coronarico, che risulta limitato dalla capacità dei betabloccanti di aumentare le resistenze coronariche, nonostante si abbia un incremento della perfusione coronarica causata dall'allungamento del tempo di diastole. Studi recenti hanno dimostrato che nei pazienti con angina stabile da sforzo la maggior parte degli episodi ischemici é preceduta da un aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, soprattutto nelle ore in cui tali parametri raggiungono valori più elevati (nelle prime ore mattutine per iperattività del sistema simpatico). I soggetti con un ipertono simpatico sembrano particolarmente predisposti all'ischemia, sia silente che non.

Si è anche cercato di capire quali fossero le molecole più adatte, nell'ambito della classe dei betabloccanti, a ridurre il numero degli episodi di ischemia silente soprattutto diurna, nei pazienti con stabilizzazione del quadro clinico, riducendo le richieste miocardiche di ossigeno. I farmaci senza effetti secondari (ad esempio, atenololo, metoprololo), vale a dire i betabloccanti beta-I selettivi, appaiono più efficaci. Essi infatti riducono marcatamente la variazione circadiana della frequenza cardiaca. La terapia con betabloccanti riduce proprio l'incremento dell'ischemia diurna causata dall'aumento della frequenza cardiaca. L'azione dei betabloccanti non sembra dipendere dall'alterazione delle variazioni mattutine dell'aggregazione piastrinica nel sangue, dall'epinefrina e dalla norepinefrina, ma piuttosto da una riduzione del consumo di ossigeno miocardico, che è correlato alle variazioni pressorie e alla frequenza cardiaca. Minore, invece, sembra l'efficacia dei beta-bloccanti non beta-I selettivi nel prevenire o ridurre la coronaropatia silente.

Quyyumi e Coll. hanno paragonato l'azione dell'atenololo (betabloccante beta-I selettivo) con quella del pindololo (betabloccante non beta-I selettivo, dotato di attività- simpatico- mimetica intrinseca), constatando la maggiore efficacia dell'atenolo nel ridurre la frequenza degli eventi ischemici. Probabilmente la minore efficacia del pindololo risiede nell'effetto parzialmente agonista esercitato sui beta-recettori miocardici. Sempre secondo gli stessi Autori, anche il labetalolo (bloccante sia i recettori alfa che beta) eserciterebbe un effetto benefico, riducendo anch'esso la durata degli episodi ischemici, sia silenti che non, in quanto diminuisce la domanda di ossigeno miocardico senza influire negativamente sull'apporto sanguigno.

## **I CALCIOANTAGONISTI.**

Come già detto in precedenza, l'analisi dell'ECG dinamico e pressorio ha rilevato che, molto frequentemente, la comparsa di eventi indicativi di coronaropatia silente non é preceduta da un incremento dei due parametri emodinamici fondamentali (frequenza cardiaca e pressione arteriosa). A ciò si aggiunge l'osservazione che un certo numero di episodi ischemici si manifesta in corso di attività sedentaria. Da qui, l'utilizzazione dei calcioantagonisti, la cui efficacia nel limitare gli episodi di ischemia silente è stata studiata in tre forme diverse di ischemia miocardica:

- A) In corso di angina stabile da sforzo
- B) Durante angina spontanea
- C) Dopo IMA.

- A) Ischemia silente in corso di angina stabile da sforzo.

I calcioantagonisti sono stati molto studiati sia singolarmente che in associazione o a confronto con altri farmaci quali i betabloccanti. Le ricerche effettuate vertono soprattutto sulla nifedipina, la quale esercita un effetto antianginoso sia aumentando il flusso coronarico attraverso una dilatazione dei vasi epicardici, sia promuovendo lo sviluppo di un adeguato circolo collaterale e la riduzione del fabbisogno di ossigeno grazie

al suo effetto ipotensivo. Tale farmaco si è rivelato particolarmente efficace nel ridurre il numero e la durata degli episodi ischemici in pazienti con coronaropatia silente. Inoltre, secondo gli studi di Cocco e Coll., tale molecola è risultata più efficace nel ridurre questi episodi rispetto al pindololo (betabloccante non beta-1 selettivo dotato di attività simpatico-mimetica intrinseca). Al contrario, il confronto del farmaco con l'atenololo (betabloccante beta-1 selettivo) ha dato risultati opposti.

E' stata poi valutata l'efficacia del diltiazem, sia in associazione con la nifedipina (infruttuosa, in quanto questa determina una riduzione dell'effetto benefico prodotto dal diltiazem, che è anche in grado di ridurre il numero di episodi ischemici), sia singolarmente. Questa molecola da sola è in grado di determinare una riduzione degli episodi asintomatici di depressione del tratto ST (del 50% e più) e della loro durata. E' stata inoltre registrata una migliore risposta durante test da sforzo al carico di lavoro. Sono state infine analizzate con grande interesse le proprietà antiischemiche della nisoldipina, composto diidropiridinico dotato di potente attività coronarodilatatrice, e che si differenzia dalla nifedipina per la presenza di un diverso gruppo estere in posizione 5 dell'anello diidropiridinico, che ne condiziona l'elevata lipofilia. Essa, grazie all'elevata liposolubilità, è in grado di raggiungere entrambi i siti del binding recettoriale della subunità alfa-1 del recettore specifico (localizzati sia a livello della superficie della membrana, che nella porzione sarcolemmatica più profonda), determinando la caratteristica peculiare della molecola, vale a dire la rapida comparsa di azione per il legame con il sito recettoriale più esterno, e l'effetto molto prolungato per il legame con il sito più profondo, caratteristico della sola nisoldipina (molecola rapid-onset e long-lasting). Ciò a differenza del capostipite nifedipina, che a causa della minore lipofilia, è in grado di raggiungere solo il sito più esterno.

Inoltre, il farmaco, come la nifedipina, non possiede effetto inotropo negativo, per cui può essere utilizzata anche nelle situazioni ischemiche associate a riduzione della contrattilità, come nello stunning, nella ibernazione, o nel preconditionamento, in cui grazie alla notevolissima vasodilatazione, viene ottenuto un grande miglioramento sia della funzione diastolica che di quella sistolica. La somministrazione di nisoldipina si è dimostrata particolarmente efficace sia nel trattamento dell'angina da sforzo che in quella variante instabile, con riduzione significativa sia dell'entità che della durata dello sopraslivellamento del tratto ST, sia alla prova da sforzo sia in corso di esame Holter.

B) Ischemia silente in corso di angina spontanea.

In questo caso, la componente vasospastica è preponderante, quindi i calcioantagonisti sono senza dubbio più efficaci dei betabloccanti (verapamil e diltiazem).

C) Ischemia silente dopo IMA.

L'ischemia silente è una complicanza che può accompagnare l'infarto miocardico acuto, aggravandone la prognosi.

Anche per l'ischemia asintomatica, che si manifesta in questa condizione clinica, sono stati studiati gli effetti del diltiazem. Sappiamo che la prognosi di questi pazienti è legata alla ridotta funzione contrattile, e quindi sistolica, con riduzione della frazione di eiezione. La somministrazione del farmaco in un sottogruppo di pazienti post-infartuati che mostravano rispetto a quelli di controllo significativi sottoslivellamenti del tratto ST al test ergometrico in fase predimissione in assenza di angor, ha determinato l'osservazione di un significativo miglioramento della frazione di eiezione dopo sforzo sia nei soggetti con normale funzione contrattile a riposo, sia in quelli in cui la funzione contrattile era depressa ( $FE < 50\%$ ), con effetto vantaggioso anche sul punteggio di motilità parietale registrato dopo esercizio e riduzione del sottoslivellamento del tratto ST. Ciò è da attribuire all'effetto favorevole del bilancio tra domanda e offerta di ossigeno, riducendo sia la pressione arteriosa che la frequenza cardiaca e aumentando il flusso coronarico anche distale nei vasi stenotici, mediante lo sviluppo di circoli collaterali. Non meno importante è l'effetto favorevole del farmaco in termini di prognosi e di prevenzione del reinfarto, osservato nei pazienti con infarto miocardico acuto, senza segni di scompenso cardiaco.

## **I NITRATI.**



E' stato più volte ripetuto che tanto gli episodi ischemici silenti quanto quelli sintomatici, mostrano un ritmo circadiano, con due picchi di maggiore incidenza dell'ischemia che si realizza durante le ore del risveglio mattutino e nel tardo pomeriggio. Anche i nitrati si sono rivelati particolarmente efficaci nel determinare una riduzione degli episodi di ischemia, soprattutto nel caso dell'isosorbide mononitrato per via orale. Non meno importante è poi la capacità di questi farmaci di limitare il numero degli episodi di ischemia, sia sintomatica che silente, nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica nei quali la terapia con betabloccanti e calcioantagonisti si è rivelata inefficace. Questa classe di farmaci andrebbe raccomandata in quei pazienti in cui gli episodi ischemia silenti si manifestano con un'impronta vasospastica. La loro azione si esplica infatti da una parte sui vasi coronarici (con vasodilatazione e diminuzione delle resistenze periferiche) e dall'altra attraverso una riduzione della pressione telediastolica ventricolare sinistra.

### **ALTRE TERAPIE FARMACOLOGICHE.**

Le ricerche si sono indirizzate anche verso altre molecole per individuarne di più adatte nei casi di maggiore resistenza o di minore risposta. Studi recenti hanno suggerito che alcuni inibitori della fosfodiesterasi come la teofillina possono esercitare effetti positivi sull'ischemia miocardica. La teofillina, a un dosaggio di 400 mg due volte al dì per os, in uno studio su 9 pazienti, ha ridotto la durata dell'ischemia diurna, ma non ha avuto effetti significativi sul numero degli episodi ischemici. Essa agirebbe ridistribuendo il flusso miocardico dal subepicardio al subendocardio più vulnerabile, limitando la vasodilatazione della coronaria subepicardica durante le attività giornaliere. Al contrario, farmaci come il dipiridamolo e l'adenosina possono indurre ischemia causando iperemia miocardica e allontanando il sangue da regioni miocardiche irrorate da arterie soggette a stenosi.

Oggi sono in corso numerosi trial volti a determinare se una riduzione dello stress mentale possa ridurre l'ischemia diurna indotta da esso. La somministrazione di alprazolam (0.5 mg/die) in pazienti che nonostante la terapia con nitrati e betabloccanti presentava ischemia diurna, ha ridotto del 70% la durata di tale ischemia. Il meccanismo alla base di tale riduzione sarebbe legato ad un'alterazione delle risposte di epinefrina e norepinefrina plasmatiche allo stress.

Anche farmaci attivi sul trombossano A<sub>2</sub>, quali l'aspirina e la ticlopidina, hanno dato risultati incoraggianti. Sono ancora in studio farmaci di recente produzione come il dazossiben. E' stato infine suggerito un effetto positivo della terapia trombolitica, in modo particolare dell'RTPA, seguita dall'infusione di eparina in soggetti con angina instabile ed episodi di ischemia silente, che non rispondevano alla terapia convenzionale. Purtroppo le dimensioni del gruppo di pazienti erano troppo esigue e la durata del follow-up troppo limitata per poter fornire delle chiare indicazioni in merito.

### **TERAPIA CHIRURGICA, PTCA E BY-PASS AORTOCORONARICO.**

Le indicazioni al trattamento con PTCA derivano dal rischio di eventi cardiaci successivi per cui, indipendentemente dalla comparsa del dolore, il rilievo di un'ischemia a basso carico di lavoro suggerisce il ricorso all'angioplastica, che dagli studi svolti da buoni risultati anche in termini di sopravvivenza cardiaca.

Secondo Conn, la PTCA è indicata nei pazienti coronarici con frequenti episodi asintomatici che abbiano una malattia del tronco comune, di tre vasi coronarici o di due vasi con interessamento della discendente anteriore, in specie se accompagnata da disfunzione ventricolare sinistra (FE<50%). Un altro gruppo di pazienti in cui la PTCA risulta indicata è quello dei pazienti infartuati sottoposti a terapia trombolitica, che a causa delle estese placche ateromatose possono andare facilmente incontro a riocclusione o dar luogo ad alterazioni dell'ECG da sforzo eseguito prima delle dimissioni ospedaliere. Un po' meno chiaro sembra invece il ruolo della PTCA nei pazienti con episodi di ischemia silente in cui l'angioplastica avrebbe un significato profilattico, volto a prevenire questi episodi, in concomitanza con la terapia farmacologica. La rivascularizzazione con intervento di bypass aortocoronarico è senz'altro preferibile per i migliori risultati prognostici.

Infine, Weiner e Coll., da un confronto dei benefici in termini di prognosi offerti dalla terapia medica e da quella chirurgica, hanno rilevato la maggiore efficacia del bypass nei pazienti con ischemia silente e malattia trivasale associata a disfunzione ventricolare sinistra (FE< 50%) soprattutto in termini di prognosi.

**TABELLA 1**

**Successione di eventi durante occlusione coronarica transitoria**

25	Angor
20	Variazioni dell'ECG
15	Elevazione della "filling pressure"
5	Deficit di contrazione
2	Deficit di rilasciamento
0	Occlusione
TEMPO (sec)	

**TABELLA 2**

<b>PATOGENESI</b> (ECG, HOLTER, TEST DA SFORZO)	<b>Aumento del lavoro cardiaco:</b> - beta-bloccanti selettivi se non sufficienti, - beta-bloccanti selettivi + I nitroderivati
	<b>Aumento del tono vasale</b> - calcioantagonisti e/o - nitroderivati

## SUMMARY

Silent myocardial ischemia refers to asymptomatic ischemia appearing during Holter monitoring and/or exercise test. It is due to a discrepancy between myocardial oxygen supply and its needs. The most important diagnostic tool is Holter monitoring, which is able to reveal all the silent episodes during daily activity of the patient. Exercise test, too, is very useful for the diagnosis of asymptomatic ischemia, but the incidence of false positive results is high. Other diagnostic tools are perfusive myocardial scintigraphy and stress-echocardiography. From a therapeutical point of view, betablocker are used when the pathophysiological basis of ischemia is discrepancy between oxygen need and supply. On the other hand, calcium antagonists are used when a vasomotor event is the main cause. Nitrates are associated with either betablocking drugs or calcium antagonists when monotherapy is not sufficient to control the episodes of ischemia.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Cohn PF*: Silent myocardial ischemia and infarction. M.Dekkered., New York, 1989.
- 2) *Chierchia S, Smith G, Morgan M*: Role of heart rate in pathophysiology of chronic stable angina. *Lancet* 1984; 2:1353
- 3) *Deanfield J, Maseri A, Selwyn A*: Myocardial ischemia during daily life in patients with stable angina: its relation to symptoms and heart rate change. *Lancet* 1984; 2:753
- 4) *Quyyumi AA, Wright C, Mockus L*: Effects of combined alfa and beta adrenoreceptors partial blockade in patients with angina pectoris. *Br.Med.J.* 1985;53:47
- 5) *Cocco G, Strozzi G, Chu D*: Therapeutic effects of pindolol and nifedipine in patients with stable angina pectoris and asymptomatic resting ischemia. *Eur.J.Cardiol.* 1979; 10:112.
- 6) *Crea RPupita G, Galassi AR*: Role of adenosine in pathogenesis of anginal pain. *Circulation* 1990; 81:164
- 7) *Ducceschi V, Sarubbi B, Russo B, Di Micco G, Jacono A*: Cardiopatia ischemica silente: basi fisiopatologiche e strategie terapeutiche. *Prim. Cardiol.* 1994;9:117
- 8) *Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH*: Risk of developing an acute myocardial infarction or sudden coronary death in patients with exercise - induced silent myocardial ischemia: a report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Am. J.Cardiol.* 1988;62:1155.
- 9) *Stern S, Cohn PF, Pepine CJ*: Ischemia miocardia silente. *Curr.Probl.in Cardiol.* 1993;3:285
- 10) *Maseri A*: Pathogenetic mechanism of angina pectoris: expanding views. *Br.Heart J.* 1980;43:648.
- 11) *Schang SJ, Pepine CJ*: Transient asymptomatic ST segment depression during daily activity. *Am.J:Cardiol.* 1977;39:396
- 1) *Kunkes SH, Prichard AD, Smith H Jr., Gorlin R, Herman MV, Kuper smith J*: Silent ST segment deviation and extent of coronary artery disease. *Am.Heart J.* 1980;100:813.