

Cardiopatia ischemica e aterosclerosi polidistrettuale: esecuzione estensiva dell'angiografia coronarica come strategia di riduzione del rischio globale

Ischaemic heart disease and peripheral arterial disease: routinely coronary angiography as strategy to reduce global risk

Summary

Atherosclerotic changes in extracoronary arteries (i.e. thoracic and abdominal aorta, and carotid and femoral arteries) are associated with the extent of coronary atherosclerosis. The incidence of coronary artery disease and the clinical outcome of 163 consecutive patients affected with peripheral arterial disease (PAD), all subjected to coronary angiography, were determined in a prospective observational study. Forty patients (24.5%) were found to have significant coronary atherosclerotic disease (CAD) with a normal exercise ECG test and/or dipyridamole-thallium scintigraphy. The overall rate of myocardial revascularization observed was 56.4%, with a perioperative mortality rate (30 days) of 3.6%. Wide consensus exists on considering PAD as a CAD equivalent: patients are currently under-treated with regard to atherosclerotic risk factor modification and surgical treatment. Cardiovascular physicians should assume a more proactive clinical role in encouraging a correct therapeutic approach to the treatment of arterial diseases affecting multiple vascular beds, including extensive coronary angiography.

Pinna GB, Monaco M, Di Tommaso L, et al. Ischaemic heart disease and peripheral arterial disease: routinely coronary angiography as strategy to reduce global risk. *Trends Med* 2007; 7(4):253-258.

© 2007 Pharma Project Group srl

Giovanni Battista Pinna, Mario Monaco, Luigi Di Tommaso, Paolo Pepino*, Arturo Giordano,**

Nicola Troisi[§], Paolo Stassano, Gabriele Iannelli
Cattedra di Cardiocirurgia - Università degli Studi "Federico II" - Napoli

*Servizio di Cardiocirurgia e **Servizio di Cardiologia
Invasiva - Casa di Cura "Pineta Grande" - Castelvolturno (CE).

[§]Cattedra di Chirurgia Vascolare - Università degli Studi di Firenze

Key words:

**coronary artery disease
peripheral arterial disease
coronary angiography
myocardial revascularization**

Introduzione

L'aterosclerosi è un complesso di alterazioni anatomiche a carattere degenerativo che riguarda soprattutto le arterie coronarie, le arterie carotidi, l'aorta e le arterie degli arti inferiori, determinando una riduzione del calibro vasale o, più frequentemente nel caso dell'aorta, una dilatazione aneurismatica.

Numerosi studi hanno evidenziato che le modificazioni aterosclerotiche osservate a carico di altri distretti vascolari come le carotidi e/o le arterie femorali sono associate alla presenza di malattia aterosclerotica coronarica significativa¹⁻⁴.

Tale dimostrata associazione rende indispensabile la valutazione del rischio coronarico nei pazienti affetti da malattia aterosclerotica periferica. I pazienti affetti da lesioni aterosclerotiche vascolari sono generalmente in età avanzata e spesso soffrono di più patologie associate, per cui non sempre è possibile ottenere una valutazione di certezza con esami non invasivi, sia per la scarsa collaborazione del paziente, sia per l'impossibilità di esecuzione

 **Giovanni Battista Pinna**
Via Annunziata 30, 80139 Napoli
Tel.: 081269623 - Fax: 0817462501
e-mail : mario.monaco@unina.it

dell'esame. Inoltre l'angiografia coronarica consente sia di diagnosticare con certezza lo stato coronarico del paziente, sia di effettuare il trattamento contemporaneo delle lesioni coronariche.

Scopo del nostro lavoro è determinare, mediante uno studio prospettico, l'incidenza della malattia coronarica e le conseguenze cliniche della stessa in tutti i pazienti giunti alla nostra osservazione per il trattamento chirurgico di lesioni ostruttive carotidee, della biforcazione aortica, dell'asse iliaco-femorale o per aneurismi dell'aorta toracica o addominale. A tale scopo, abbiamo eseguito un esame coronarografico insieme alla valutazione angiografica della lesione vascolare da trattare, indipendentemente dalla presenza di sintomatologia o segni strumentali riferibili a cardiopatia ischemica.

Materiale e metodo

Da gennaio 2003 a giugno 2004, 163 pazienti consecutivi, riferiti al nostro centro per il trattamento di patologie vascolari periferiche, sono stati inclusi nello studio, dopo una dettagliata descrizione della procedura e la firma del consenso informato da parte del paziente stesso. In tutti i pazienti la diagnosi di malattia vascolare era stata effettuata con metodiche non invasive, quali ecocolordoppler vascolare e/o tomografia computerizzata multislices spirale, per cui veniva posta indicazione all'angiogra-

fia del distretto interessato, in preparazione all'intervento chirurgico. In tutti i pazienti si effettuava uno screening cardiologico di base (ECG ed Ecografia cardiaca con valutazione ColorDoppler), con esecuzione di elettrocardiogramma da sforzo, utilizzando il protocollo di Bruce al treadmill (ETI), in 39 (23.9%) pazienti, e di una scintigrafia perfusionale miocardica con dipiridamolo (d-TS), in 79 (48.5%); nei rimanenti 45 (27.6%) pazienti non era possibile eseguire alcun test provocativo per ischemia miocardica. I dati demografici e clinici dei pazienti sono mostrati in tabella 1.

Valutazione angiografica

In tutti i pazienti l'angiografia coronarica era effettuata insieme all'angiografia selettiva del o dei distretti interessati, eseguite con metodica standardizzata: tutti i pazienti erano sottoposti ad un cateterismo percutaneo di un'arteria femorale secondo la tecnica standard di Judkins. L'angiografia coronarica veniva interpretata da un cardiologo interventista mediante analisi quantitativa, eseguita con un sistema a riconoscimento automatico del contorno: l'estensione della malattia coronarica era quantificata considerando il numero di vasi interessato da una stenosi $\geq 60\%$. Una stenosi del tronco comune $\geq 50\%$ era considerata come malattia monovasale se non c'erano lesioni degli altri vasi $>$ del 60%. Erano considerate critiche le stenosi $\geq 75\%$, che interessavano un ramo coronarico maggiore: il ramo interventricola-

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e demografiche.

	Pazienti (n=163)	(%)
Età (aa., media \pm DS)		66.2 \pm 8.9
Maschi	126	77.3
Classe NYHA (media \pm DS)		2.4 \pm 0.7
Classe CCS (media \pm DS)		2.1 \pm 0.5
Urgenza/emergenza	32	19.3
Progresso IM	28	17.3
Patologia vascolare periferica		
Carotidea	37	22.7
Aorto-iliaca	65	39.8
Arti inferiori	21	12.9
TAA	12	7.4
AAA	28	17.2
Diabete	49	30.1
Creatinina plasmatica $>$ 1.7	30	18.4
Frazione eiezione V.Sx. (media \pm DS)		42 \pm 18.3

NYHA: New York Heart Association; CCS: Canadian Cardiovascular Society;
IM: Infarto miocardico; TAA: Aneurisma dell'aorta toracica; AAA: Aneurisma dell'aorta addominale.

re anteriore (IVA), l'arteria coronaria Dx dominante o un ramo dell'arteria circonflessa dominante. Erano considerate critiche anche le lesioni $\geq 60\%$ di un ramo coronarico responsabile di ischemia miocardica documentata con metodica non invasiva.

Strategia chirurgica

La terapia chirurgica era effettuata considerando la lesione più significativa per prima. La rivascularizzazione miocardica era eseguita mediante angioplastica coronarica percutanea (PTCA) con impianto di stent o mediante rivascularizzazione chirurgica (CABG), in base all'estensione della malattia coronarica, alla possibilità tecnica ad eseguire la PTCA ed alla funzione ventricolare. Nei pazienti in cui si osservava una patologia vascolare non differibile (stenosi carotidea sub-occlusiva sintomatica o meno, segni di fissurazione o diametri non rimandabili di aneurisma dell'aorta addominale o dell'aorta toracica) con assenza di sintomi o segni critici di malattia coronarica, la procedura chirurgica vascolare era effettuata per prima, rinviando di 2 mesi la procedura di rivascularizzazione coronarica. Nei pazienti in cui non era possibile stabilire un criterio di priorità, per la presenza di lesioni critiche in tutti i distretti interessati, si procedeva a intervento associato in contemporanea, usando per il trattamento della patologia aneurismatica (AAA o TAA) una procedura endovascolare.

Risultati

Un test positivo per ischemia miocardica era osservato in 59 pazienti (36.2%): in 14/39

(35.9%) con l'esecuzione di ETT e in 45/79 (56.9%) con d-TS.

Si aveva una presenza di malattia coronarica significativa, diagnosticata con l'angiografia coronarica, in 92 pazienti (56.4%), con un test positivo presente nel 56.5% (52/92): in 7 pazienti (7/59 – 11.9%) il sospetto di CAD, diagnosticata con test non invasivi, non era confermata dall'angiografia coronarica.

Nel 43.5% di essi (40/92) non era stata diagnosticata o sospettata una patologia coronarica: in 22 (55.0%) si osservava un ETT o d-TS negativo, mentre in 18 (45.0%) non era possibile eseguire un test provocativo.

La distribuzione ed estensione della malattia coronarica in relazione alla patologia di base è mostrata in tabella 2. Non si osservava nessuna complicazione maggiore dovuta all'esecuzione dell'angiografia coronarica (lesione coronarica, embolia cerebrale), mentre si avevano 7 casi di ematoma inguinale (4 nei pazienti con sospetta CAD - 11.4%, 3 nei pazienti asintomatici per CAD - 6.4% ; $p=n.s.$), con necessità di revisione chirurgica per formazione di pseudoaneurisma in 2 casi, ambedue in pazienti con sospetta CAD ($p=n.s.$).

La PTCA era eseguita durante la angiografia coronarica previo carico orale di 300 mg di Clopidogrel. Il paziente era dimesso con un regime terapeutico antiaggregante di Clopidogrel 75 mg/die più 100 mg/die di ASA, con programma di nuovo ricovero dopo 2 mesi per il trattamento della patologia vascolare e con la sospensione del solo Clopidogrel 7 giorni prima dell'intervento. Dei 92 pazienti con diagnosi coronarografica di CAD significativa erano sottoposti a rivascularizzazione miocardica 82 pazienti (89.1%); in 10 (10.9%) si pone-

Tabella 2. Distribuzione ed estensione della malattia coronarica in relazione alla patologia vascolare e incidenza della terapia chirurgica.

	AAA/TAA (n = 40)	PAD (n = 86)	CA (n = 37)
CAD (%)	27 (67.5)	52 (60.5)	13 (35.1)
1 vaso (%)	5 (18.5)	10 (19.2)	5 (38.5)
2 vasi (%)	13 (48.2)	17 (32.7)	5 (38.5)
3 vasi (%)	7 (25.9)	15 (28.9)	2 (15.3)
>3 vasi (%)	2 (7.4)	10 (19.2)	1 (7.7)
Chirurgia (%)	25 (92.6)	45 (86.5)	12 (92.3)

AAA/TAA: Aneurisma dell'aorta addominale/aneurisma dell'aorta toracica;
 PAD: Arteriopatia ostruttiva aorto-iliaca e/o degli arti inferiori;
 CA: Aterosclerosi carotidea; CAD : Cardiopatia ischemica.

va indicazione alla terapia medica per l'aterosclerosi coronarica diffusa. Erano sottoposti a PTCA 45 pazienti (48.9%), tutti durante l'angiografia coronaria: 31 pazienti su un singolo vaso (IVA in 20 - 64.5%) e 14 su due vasi (IVA in 10 - 71.4%). Erano sottoposti a rivascolarizzazione miocardica 37 (40.2%) pazienti, eseguita sempre con metodica "off-pump" a cuore battente: la rivascolarizzazione miocardica era eseguita con l'impianto della arteria mammaria interna sinistra (LIMA) sul ramo discendente anteriore (IVA) in tutti i pazienti e con bypass aorto-coronarico in vena safena sugli altri vasi. In 23 (62.2%) pazienti la procedura cardiaca era effettuata prima della procedura per il trattamento della patologia vascolare, in 9 (24.3%) dopo il trattamento chirurgico della patologia vascolare, in 5 (13.5%) con trattamento chirurgico associato in contemporanea. La necessità di intervento di rivascolarizzazione miocardica era dell'80.0% (32/40) nei pazienti in cui non era stata dimostrata evidenza di CAD prima dell'esecuzione dell'esame coronarografico, in confronto al 96.1% (50/52; $p=0.003$) nei pazienti con diagnosi di CAD precedente l'esecuzione dell'esame angiografico. Nel primo gruppo i pazienti destinati alla terapia medica erano 8 (20.0%), mentre nel secondo gruppo erano 2 (3.9%; $p = 0.003$). Le procedure chirurgiche vascolari effettuate ed i risultati operatori sono mostrati nella tabella 3, con un'incidenza globale di complicazioni correlate alla cardiopatia ischemica del 4.3%.

Statistica

Tutti i dati sono riportati come media \pm la deviazione standard (DS). Tutti i test statistici usati erano a 2-code. Il t-test di Student, il chi-quadro, ed il Fisher exact test sono stati specificamente usati per determinare la significatività statistica. Il Mann - Whitney U-test è stato usato per confrontare le differenze tra i vari gruppi per la stessa variabile in tempi diversi. Era considerato significativo un valore di $P<0.05$. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite con il programma STATISTICA 6.0 (StatSoft.Inc, USA).

Discussione

L'aterosclerosi si manifesta con un ampio spettro di patologie cliniche, che coinvolgono sia il distretto coronarico che il distretto vascolare periferico. Insieme all'ipertensione arteriosa sistemica incrementa con l'età ed è sempre correlata con l'incidenza di complicanze cardiovascolari. Molte manifestazioni cliniche dell'aterosclerosi sono di particolare interesse per il chirurgo cardiovascolare: le stenosi coronariche e carotidiche, le stenosi e/o ostruzioni aorto-iliaco-femorali, gli aneurismi dell'aorta toracica ed addominale sono tutte patologie con una eziologia comune e nelle quali la terapia chirurgica riveste importanza fondamentale. Numerosi studi hanno dimostrato la correlazione tra la presenza di aterosclerosi in vari segmenti vascolari (aorta toracica, arterie ca-

Tabella 3. Dati operatori e mortalità ospedaliera.

Intervento Principale	Intervento Associato	Pz (%)	Tempo Giorni (media \pm DS)	Mortalità ospedaliera (≤ 30 gg)		
				I.P.	I.A.	Totale
OPCABG (n=23)	AAA/TAA	13 (35.1)	52 \pm 21	0	0	0
	PAD	10 (27.1)	61 \pm 19	0	0	0
PCI (n=45)	AAA/TAA	28 (62.2)	38 \pm 10	0	1(3.5%)	1
	PAD	17 (37.8)	41 \pm 11	0	0	0
AAA/TAA	OPCABG	8 (21.6)	58 \pm 29	0	0	0
PAD	OPCABG	1 (2.7)	25	0	1(100%)	1
	AAA/TAA + OPCABG	4 (10.8)	0	0	1(25%)	1
	PAD + OPCABG	1 (2.7)	0	0	0	0
				0	3	3(3.6%)

OPCABG: Rivascolarizzazione miocardica "off-pump" a cuore battente;
 PCI: Intervento coronarico percutaneo; AAA/TAA : Aneurisma dell'aorta addominale/aneurisma dell'aorta toracica; PAD: Arteriopatia ostruttiva periferica (carotidea, aorto-iliaca e/o degli arti inferiori).

rotidi, arterie femorali) e la presenza e gravità di malattia delle arterie coronarie^{7,8}. Recentemente Sukhija et al.⁹ hanno dimostrato un'elevata incidenza di malattia coronarica, arteriopatía periferica e malattia cerebrovascolare in pazienti con aneurisma dell'aorta addominale, evidenziando che la prima causa di morte per i pazienti sottoposti ad intervento vascolare è la cardiopatía ischemica¹⁰. Si deve inoltre considerare che i pazienti affetti da PAD con una riduzione della tolleranza all'esercizio fisico e con risultati negativi ai test diagnostici (ETT e d-TS), soprattutto in soggetti anziani con età superiore ai 65 anni, mostrano una significativa incidenza di CAD¹¹. Tali considerazioni, unite alla larga disponibilità ed alla attuale ridotta morbilità (0.04-5 %) e mortalità (0.1%) dell'esame coronarografico¹², ci hanno convinti della necessità di ottenere una diagnosi di certezza dello stato coronarico in tutti i pazienti che venivano alla nostra osservazione per il trattamento chirurgico di PAD, anche se la strategia adottata non trova unanime consenso in letteratura¹³⁻¹⁵. Tali pazienti erano comunque candidati all'esecuzione di un esame angiografico, per cui l'esecuzione contemporanea della coronarografia comportava un trascurabile incremento di rischio, sia in termini di morbilità sia di mortalità. Nel nostro studio si aveva un'incidenza di non corretta diagnosi per cardiopatía ischemica nel 24.5% dei pazienti: in 40 pazienti, pertanto, che mostravano cardiopatía ischemica significativa all'esame coronarografico, i tests diagnostici erano risultati negativi o non era stato possibile eseguirli per la scarsa compliance dei pazienti. E' interessante inoltre notare come in questa popolazione di pazienti la possibilità di terapia di rivascularizzazione miocardica, sia mediante PTCA sia mediante intervento cardiocirurgico (CABG), sia stata significativamente inferiore ai pazienti con test diagnostici positivi per cardiopatía ischemica: ciò può essere in parte spiegato con una maggiore estensione della malattia coronarica presente in tali pazienti e quindi un maggior numero di pazienti indirizzati alla terapia medica. Kragsterman¹⁶ ha riportato che la malattia cardiaca è un significativo fattore di rischio in numerose analisi con una mortalità del 4.3% a 30 giorni, dopo endoarteriectomia carotidea. Il recente studio

di Kertai¹⁷, che riporta una mortalità perioperatoria per infarto miocardio in 51 pazienti (8.9%) su 570 sottoposti a resezione di aneurisma dell'aorta addominale, con una ridotta incidenza di complicazioni nei pazienti che assumevano statine e beta-bloccanti (3.7% vs. 11.0%, $p < 0.01$), dimostra l'elevato rischio cardiovascolare presente in tale categoria di pazienti e come, nonostante una protezione farmacologica mirata, persista comunque un rischio di infarto miocardico o di morte del 3.7%. Criqui¹⁸ ha dimostrato che la sopravvivenza a lungo termine è ridotta nei pazienti con malattia ostruttiva iliaco-femorale in confronto della popolazione normale. Il rischio di mortalità per ogni causa nei pazienti con significativa malattia vascolare periferica è tre volte maggiore rispetto alla popolazione normale, mentre il rischio di morte cardiovascolare è sei volte maggiore: la causa di morte più comune in tali pazienti è, infatti, l'infarto miocardico o l'ictus cerebrale.

La mortalità operatoria globale dei pazienti con PAD considerata nel nostro studio è del 3.6%. Tale risultato soddisfacente è a nostro avviso dovuto all'ottimale trattamento della cardiopatía ischemica, reso possibile dall'esecuzione routinaria dell'angiografia coronarica in tale popolazione di pazienti: riteniamo che nonostante l'ampio consenso in letteratura sull'elevata incidenza di CAD nei pazienti con PAD, vi sia ancora un trattamento sub-ottimale dei rischi connessi all'aterosclerosi coronarica, sia medico¹⁹ sia chirurgico. Il medico specialista cardiovascolare deve assumere un atteggiamento più propositivo, incoraggiando il trattamento di tutti i distretti arteriosi interessati²⁰.

La verifica che tale impostazione clinica possa rappresentare la migliore scelta per pazienti con PAD dovrà necessariamente passare per uno studio randomizzato in doppio cieco. Il nostro studio, pur se limitato all'esperienza di un singolo centro e mancante di randomizzazione e di adeguato gruppo di controllo, mostra risultati che stimolano all'uso estensivo dell'angiografia coronarica nei pazienti con PAD, poiché riteniamo che il contenimento delle complicazioni dovute alla cardiopatía ischemica e la riduzione della mortalità operatoria globale ottenuti siano dei punti fermi dai quali non si può prescindere. **TiM**

Bibliografia

1. Rohani M, Jogestrand T, Ekberg M, *et al.* Interrelation between the extent of atherosclerosis in the thoracic aorta, carotid intima-media thickness and the extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2005; 179:311-316.
2. Sukhija R, Yalamanchili K, Aronow WS. Prevalence of left main coronary artery disease, of three- or four-vessel coronary artery disease, and of obstructive coronary disease in patients with and without peripheral arterial disease undergoing coronary angiography for suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003; 92:304-305.
3. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, *et al.* Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340:14-22.
4. Lekakis JP, Papamichael C, Papaioannou TG, *et al.* Intima-media thickness score from carotid and femoral arteries predicts the extent of coronary artery disease: intima-media thickness and CAD. *Int J Cardiovasc Imaging* 2005; 21:495-501.
5. Amanullah AM, Artel BJ, Grossman LB, *et al.* Usefulness of complex atherosclerotic plaque in the ascending aorta and arch for predicting cardiovascular events. *Am J Cardiol* 2002; 89:1423-1426.
6. Wattanakit K, Folsom AR, Chambless LE, *et al.* Risk factors for cardiovascular event recurrence in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2005; 149:606-612.
7. Park H, Das M, Aronow WS, *et al.* Relation of decreased ankle-brachial index to prevalence of atherosclerotic risk factors, coronary artery disease, aortic valve calcium, and mitral annular calcium. *Am J Cardiol* 2005; 95:1005-1006.
8. Sukhija R, Aronow WS, Yalamanchili K, *et al.* Association of ankle-brachial index with severity of angiographic coronary artery disease in patients with peripheral arterial disease and coronary artery disease. *Cardiology* 2005; 103:158-160.
9. Sukhija R, Aronow WS, Yalamanchili K, *et al.* Prevalence of coronary artery disease, lower extremity peripheral arterial disease, and cerebrovascular disease in 110 men with an abdominal aortic aneurysm. *Am J Cardiol* 2004; 94:1358-1359.
10. Klinkert P, van der Steenhoven TJ, Vrancken Peeters MP, *et al.* Mortality after peripheral bypass surgery: value of a mortality scoring system in evaluating the quality of care. *Vascular* 2004; 12:121-125.
11. Psirropoulos D, Efthimiadis A, Boudonas G, *et al.* Detection of myocardial ischemia in the elderly versus the young by stress thallium-201 scintigraphy and its relation to important coronary artery disease. *Heart Vessels* 2002; 16:131-136.
12. Kern MJ. *The Cardiac Catheterization Handbook*. 4th ed. St. Louis, Mosby 2003.
13. Massie MT, Rohrer MJ, Leppo JA, *et al.* Is coronary angiography necessary for vascular surgery patients who have positive results of dipyridamole thallium scans? *J Vasc Surg* 1997; 25:975-982; discussion 982-983.
14. Galland RB. Abdominal aortic aneurysms and concomitant coronary artery disease. Is routine dipyridamole thallium scintigraphy still justified? *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2003; 44:417-422.
15. Chan AW. Expanding roles of the cardiovascular specialists in panvascular disease prevention and treatment. *Can J Cardiol* 2004; 20:535-544.
16. Kragsterman B, Logason K, Ahari A, *et al.* Risk factors for complications after carotid endarterectomy: a population-based study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 28:98-103.
17. Kertai MD, Boersma E, Westerhout CM, *et al.* A combination of statins and beta-blockers is independently associated with a reduction in the incidence of perioperative mortality and nonfatal myocardial infarction in patients undergoing abdominal aortic aneurysm surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 28:343-352.
18. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, *et al.* Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992; 326:381-386.
19. Rehring TF, Sandhoff BG, Stolcpart RS, *et al.* Atherosclerotic Risk Factor Control in Patients with Peripheral Arterial Disease. *J Vasc Surg* 2005; 41:816-822.
20. Bittl JA, Hirsch AT. Concomitant Peripheral Arterial Disease and Coronary Artery Disease. *Circulation* 2004; 109:3136-3144.