

Infarto miocardio e rischio di suicidio.

L'infarto del miocardio (IM) è associato ad un aumentato rischio di ansia, depressione, bassa qualità della vita, mortalità per tutte le cause, fino all'associazione tra IM e il suicidio. Sono stati valutati i casi di pazienti tra 40 e 89 anni morti per suicidio nel periodo 1981-2006. Come controlli sono stati scelti random fino a 10 persone per caso appaiati per sesso, giorno di nascita. Sono stati individuati 19.857 soggetti che hanno commesso suicidio e 190.058 controlli. Il rischio di suicidio è risultato più elevato durante il primo mese dopo la dimissione per infarto miocardico in pazienti senza storia di malattia psichiatrica (rapporto tra tassi adeguato: 3,25, 95% intervallo di confidenza, 1,61-6,56) e per i pazienti con una storia psichiatrica di malattia (tasso hazard ratio: 64,05, 95% intervallo di confidenza, 13,36-307,06) rispetto a quelli senza storia di infarto miocardico o malattia psichiatrica. Tuttavia, il rischio di depressione e ideazione suicidaria è rimasto elevato per un periodo di almeno 5 anni dopo infarto miocardico.

Circulation. 2010;122:2388-2393

Efficacia e tollerabilità di niacina/laropirant nel ridurre i livelli di Lp(a) nei pazienti con ipercolesterolemia primaria o dislipidemia mista

Recentemente la Società Europea dell'Aterosclerosi (EAS) ha emanato un documento in cui si pone l'attenzione su una nuova componente lipidica, la lipoproteina (a) [Lp(a)], anch'essa coinvolta nell'aumentare il rischio cardiovascolare. L'EAS raccomanda ai Medici di monitorare, oltre al classico colesterolo LDL (C-LDL), anche Lp(a) e di agire, nel caso i livelli siano troppo alti, per raggiungere valori inferiori a 50 mg/dl. Lp(a) è una lipoproteina a bassa densità sintetizzata dal fegato formata da un apolipoproteina B100 (Apo B100) ancorata con un legame covalente a una grande glicoproteina nota come apolipoproteina (a) [Apo(a)]. Il ruolo fisiologico e gli effetti vascolari di questa particella restano sconosciuti, ma è noto che Lp(a) è in grado di penetrare nello spessore intimale delle arterie umane promuovendo processi quali trombosì, infiammazione e formazione di cellule schiumose. Molti studi prospettici hanno evidenziato un'associazione positiva tra concentrazione di Lp(a) e rischio di patologie cardiovascolari. Questa associazione tra Lp(a) ed eventi cardiovascolari era già stata evidenziata da una review pubblicata su JAMA che ha voluto verificare l'effettiva associazione tra Lp(a) ed eventi cardiaci, ictus e morte per cause non vascolari conducendo un'analisi corretta per i vari possibili fattori confondenti. L'età media dei partecipanti ai vari studi era di 57 anni, il 48% erano donne, il 47% delle persone coinvolte erano europee ed il 50% nord americane. Tra gli 1,3 milioni di persone studiate si sono verificati 9.336 eventi cardiaci, 1.903 ictus ischemici, 338 ictus emorragici, 751 ictus non meglio classificabili e 242 morti per cause sconosciute. Il valore di Lp(a) variava molto tra i vari studi per un valore medio di 12,6 mg/dL (intervallo dell'interquartile 4,9-32,1). I soggetti di razza nera avevano un valore di Lp(a) più alto di quelli di razza bianca nel 100% dei casi. Nell'analisi condotta per età e sesso, si è osservata un'associazione tra Lp(a) e rischio di eventi cardiaci, in particolare il rischio per patologie cardiache nei soggetti in cui i livelli di Lp(a) erano 3,5 volte più alti della norma era di 1,16 volte più alto se i dati venivano corretti solo per età e sesso e di 1,13 volte se i dati venivano corretti anche per i valori di pressione sistolica, fumo, storia di diabete e colesterolo totale; il rischio di ictus era di 1,11 quando i dati venivano corretti solo per sesso e per età e di 1,10 quando venivano considerati tutti i fattori; il rischio per morti per cause non vascolari non era, invece, significativo. I dati, quindi, confermano la correlazione tra elevati livelli di Lp(a) e morte per cause cardiache e ictus, mentre non risulta esserci una correlazione tra livelli di Lp(a) e morti per cause non vascolari. Da questa review emerge che Lp(a) è un fattore di rischio cardiovascolare indipendente; a concentrazioni molto alte, inoltre, Lp(a) assume un ruolo ancora più importante nell'aumentare il rischio cardiovascolare, per cui i benefici derivanti dall'abbassarla dovrebbero essere maggiori quanto più i livelli di Lp(a) sono alti. Dagli studi condotti è stato possibile osservare che tra i farmaci ipocolesterolemizzanti attualmente in commercio solo la niacina si è dimostrata in grado di ridurre i livelli di questa frazione lipoproteica. La stessa EAS, nel documento recentemente emesso, ha consigliato l'assunzione di niacina

da 1 a 3 g al giorno per abbassare i livelli di Lp(a), riconoscendo la niacina come l'unica in grado di abbassare questo fattore. E' da tempo noto, infatti, che la niacina ad alte dosi, oltre a ridurre C-LDL e trigliceridi (Tg), è molto efficace nell'aumentare i livelli di colesterolo HDL (C-HDL) ed è l'unico agente in grado di abbassare Lp(a) riducendo il rischio di eventi cardiovascolari. Sfortunatamente la niacina, in passato, è stata associata a pressoché costanti episodi di vampate al volto e al tronco in gran parte dei pazienti che l'assumevano; per ovviare a questo fastidioso problema, recentemente è stata introdotta sul mercato una formulazione di niacina a rilascio modificato (ERN) associata con laropirant (LRPT), un potente antagonista, altamente selettivo, per il recettore della prostaglandina 2 responsabile del rossore causato da niacina. A questo proposito lo studio condotto da Maccubbin et al. ha valutato gli effetti sul profilo lipidico e sul rossore di un dosaggio fisso di ERN/LRPT somministrati in monoterapia o aggiunti ad una preesistente terapia con statina in soggetti con ipercolesterolemia primaria o dislipidemia mista. In questo studio i pazienti, appartenenti alle varie classi di rischio cardiovascolare, sono stati randomizzati ad assumere per 4 settimane placebo e poi ad assumere ERN/LRPT 1g/20mg (800 pazienti), ERN 1g (543 pazienti), o placebo (270 pazienti). Dopo 4 settimane di trattamento in doppio cieco le dosi sono state raddoppiate passando a ERN/LRPT 2g/40mg e ERN a 2g per le rimanenti 20 settimane. L'obiettivo primario è stato valutare l'efficacia di ERN/LRPT 2g/40mg rispetto a placebo sulla percentuale di variazione rispetto al basale dei livelli di C-LDL, C-HDL, Tg, rapporto C-LDL:C-HDL, non C-HDL, ApoB e Apo A-I, colesterolo totale (TC), C-HDL:TC e, soprattutto, Lp(a). Inoltre, è stata valutata la percentuale d'insorgenza di rossore e il grado del rossore con in vari trattamenti. La combinazione ERN/LRPT 2g/40mg ha prodotto una significativa maggior riduzione, rispetto a placebo, di C-LDL (-18.4%) (Figure 3 e 6), di C-LDL:C-HDL (-31.2%), di non C-HDL (-19.8%), di Tg (-25.8%) (figure 4 e 6), di TC (-8.5%), di TC:C-HDL (-23.1%), di Apo B (-18.8%) e soprattutto di Lp(a) (-20.8%) (figura 6) e un aumento di C-HDL (+20.0%) (figure 5 e 6) e Apo A-I (+6.9%). L'effetto ipolipemizzante della associazione ERN/LRPT 2g/40mg è risultato simile quando somministrata in monoterapia o quando veniva aggiunta ad una preesistente terapia con statine evidenziando il fatto che è l'aggiunta di ERN/LRPT a migliorare i vari parametri lipidici, e in particolare di Lp(a), e non le statine. Un effetto ipolipemizzante simile è stato osservato tra il gruppo trattato con ERN/LRPT e ERN, confermando che l'aggiunta di LRPT non influenza l'azione di niacina sui lipidi. Rispetto ai pazienti trattati con ERN, i pazienti trattati con ERN/LRPT hanno avuto una significativa riduzione del rossore al volto e al tronco; l'aggiunta di laropirant ha consentito di ridurre del 65% la comparsa di rossore moderato, severo o grave durante la prima settimana di terapia. In questo studio si è anche osservato che il rossore persisteva anche durante le fasi successive del trattamento nel gruppo trattato con la sola ERN, mentre si è assistito ad una graduale riduzione del rossore fino ad un livello paragonabile al gruppo placebo dopo 6 settimane di trattamento nel gruppo trattato con ERN/LRPT. A prova di ciò c'è anche il fatto che la fuoriuscita dallo studio per rossore è stata inferiore nel gruppo ERN/LRPT rispetto a ERN. Concludendo, quindi, questo studio ha confermato che ERN/LRPT, oltre ai già noti effetti sul profilo lipidico, ha anche un'ulteriore azione positiva sui livelli di Lp(a) riportando ERN/LRPT alla ribalta come unico farmaco in grado, attualmente, di ridurre il rischio cardiovascolare associato a Lp(a).

Lipoprotein(a) Concentration and the Risk of Coronary Heart Disease, Stroke, and Nonvascular Mortality. The Emerging Risk Factors Collaboration. JAMA 2009; 302(4): 412-423.

Niente alcool per ridurre il rischio di FA

Non consumare alcool sembra favorire la riduzione del rischio di FA (fibrillazione atriale). Sono i risultati della metanalisi condotta dal dott. Satoru Kodama (University of Tsukuba Institute of Clinical Medicine, Ibaraki, Japan) e dai suoi collaboratori mediante la quale i ricercatori hanno voluto evidenziare la relazione tra alcool e rischio di FA. In questa meta-analisi, sono stati inclusi tutti gli studi in cui erano correlabili o in cui potevano essere estratti i dati relativi all'insorgenza di FA e l'assunzione abituale di alcool. Dai 14 studi inclusi nella metanalisi è stato evidenziato che il rischio di FA nei soggetti con più alto consumo di alcool era di 1,5 volte (95% CI: 1.31 - 1.74) maggiore rispetto al gruppo a più basso consumo di alcool. Inoltre, un modello di regressione ha mostrato che il rischio di FA era 1,08 volte maggiore per ogni incremento di 10 g al giorno di assunzione di alcool. (95% CI: 1.05 - 1.10; $R^2 = 0.43$, $p < 0.001$) e che il rischio di FA aumenta con l'aumentare del consumo di alcool; dati che sono a sostegno della relazione tra consumo di alcool e rischio di FA.

J Am Coll Cardiol, 2011; 57:427-436.

Frutta e verdura riducono l'insorgenza di cardiopatia ischemica

I risultati dell'**EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)** suggeriscono che una maggiore assunzione di frutta e verdura è associata con una riduzione del rischio di mortalità per cardiopatia ischemica (CPI). Queste sono le conclusioni a cui sono giunti il dott. Crowe FL (University of Oxford, Oxford,UK) ed i suoi colleghi in questo largo studio osservazionale, della durata media di 8.4 anni, in cui sono stati selezionati, in 8 diversi paesi europei, 313.074 soggetti senza precedenti IMA o Stroke. Tra i partecipanti allo studio quelli che assumevano almeno 8 porzioni (80g ciascuna) al giorno di frutta e verdure avevano un rischio di CPI fatale ridotto del 22% rispetto a quelli che assumevano dosi giornaliere inferiori. Si è notato, inoltre, dopo aggiustamenti per le differenti diete nei diversi centri, che l'incremento di una singola porzione (80g) giornaliera di frutta e verdura, era associata con una riduzione del 4% del rischio di CPI fatale.

Eur Heart J. 2011 Jan 18

Vernakalant più efficace dell'amiodarone?

Nello studio in doppio cieco **AVRO (A Randomized Active-Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of Vernakalant to Amiodarone in Recent-Onset Atrial Fibrillation)**, condotto dal dott. John Camm e dai suoi colleghi è stata dimostrata una superiore efficacia del vernakalant rispetto all'amiodarone nella cardioversione della FA (fibrillazione atriale) di recente insorgenza. I ricercatori hanno arruolato 254 soggetti adulti con FA di recente insorgenza (tra 3 e 48 h) che potevano essere sottoposti a CV (cardioversione). In un braccio dello studio i pazienti arruolati sono stati trattati con vernakalant e.v. per 10 minuti (3 mg/kg) seguito da un periodo di osservazione di 15 min e, se persisteva la FA, una seconda infusione di 10 minuti dello stesso farmaco (2 mg/kg), oltre ad una infusione di placebo di amiodarone. L'altro braccio era invece trattato con amiodarone (5 mg/kg) in un'infusione per 60 minuti seguita da una seconda infusione di mantenimento (50 mg) in ulteriori 60 minuti, più una infusione placebo di vernakalant. La conversione della FA a ritmo sinusale si otteneva entro 90 minuti (end point primario) in 60 dei 116 soggetti (51,7%) randomizzati a vernakalant e solo in 6 dei 116 soggetti del braccio amiodarone ($p < 0,0001$) con un tempo medio di conversione a ritmo sinusale di 11 minuti tra i responders del gruppo vernakalant. Inoltre, il gruppo arruolato a vernakalant era associato ad una più alta frequenza (53,4%) di sollievo dai sintomi a 90 minuti rispetto ai partecipanti del gruppo amiodarone (32,8%). I dati di questo studio sostengono quindi una superiore efficacia del vernakalant rispetto all'amiodarone nel cardiovertire la FA di recente insorgenza.

J Am Coll Cardiol, 2011; 57:313-321

Omega 3 nello scompenso

Lo studio **GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardio-Heart Failure)** ha mostrato che gli acidi grassi poliinsaturi (n-3 PUFA), ma non rosuvastatina riducono morbilità e mortalità nei pazienti con scompenso cardiaco sintomatico da ogni causa. Lo scopo di questo sottostudio ecocardiografico dello studio GISSI-HF è stato paragonare gli effetti di rosuvastatina e di n-3 PUFA sulla funzione ventricolare sinistra. 608 pazienti con scompenso cardiaco cronico sono stati randomizzati ad assumere n-3 PUFA (n=312) o placebo (n=296); oppure rosuvastatina (n=212) o placebo (n=207). L'esame ecocardiografico è stato fatto al basale e dopo 1, 2 e 3 anni. La frazione di eiezione ventricolare sinistra era del 30% (95% CI 29-31) ed è aumentata di 8.1% a 1 anno, di 11.1% a 2 anni, e di 11.5% a 3 anni con n-3 PUFA vs. 6.3% a 1 anno, 8.2% a 2 anni, e 9.9% a 3 anni nel gruppo placebo (P=0.0050). Gli altri parametri ecocardiografici non si sono modificati significativamente. Gli effetti di rosuvastatina, invece, non sono stati significativi. Concludendo, quindi, il trattamento con n-3 PUFA può offrire un piccolo, ma significativo vantaggio in termini di frazione di eiezione ventricolare sinistra nei pazienti con scompenso cardiaco sintomatico, indipendentemente dall'eziologia, già in trattamento con le terapie raccomandate.

Eur J Heart Fail 2010; 12 (12): 1345-1353

Imaging della placca instabile

E' stato pubblicato su NEJM lo **studio PROSPECT** in cui gli autori hanno utilizzato l'ecografia intracoronarica con radiofrequenza (virtual histology - IVUS) per lo studio della placca vulnerabile. Si tratta del primo studio prospettico sull'evoluzione e progressione dell'aterosclerosi coronarica, con valutazione delle caratteristiche morfologiche predittive di instabilizzazione mediante imaging intracoronarico. In questo studio prospettico sono stati inclusi 697 pazienti con sindrome coronarica acuta sottoposti a coronarografia e ad ecografia intracoronarica (IVUS) dopo aver eseguito l'angioplastica sulla lesione "culprit". I pazienti, poi, sono stati seguiti per un follow up di 3,4 anni (mediana). Al follow up, l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori è stata pari al 20,4%; le lesioni responsabili degli eventi sono state nel 12,9% le placche "culprit" del primo evento e nel 11.6% placche "non culprit" identificate dall'IVUS. Fra queste ultime, la maggior parte delle lesioni che hanno dato origine ad eventi successivi determinavano stenosi di entità lieve alla coronarografia (stenosi media $32,3 \pm 20,6\%$). Tuttavia, all'analisi multivariata, le lesioni "non culprit" associate agli eventi ricorrenti rispetto alle placche silenti erano caratterizzate da un maggiore plaque burden (70% o maggiore) (HR 5.03; 95% IC 2.51 - 10.11; P<0.0019), da un'area $<4\text{mm}^2$ (HR 3.21; 95% CI, 1.61 - 6.42; P=0.001) oppure dalla presenza di caratteristiche IVUS suggestive per TCFA, cioè fibroateroma a cappuccio sottile (HR 3.35; 95% CI, 1.77- 6.36; P<0.001).

N Engl J Med 2011; 364:226-235

Prasugrel o clopidogrel nei pazienti diabetici

I pazienti con diabete mellito hanno una aumentata reattività piastrinica. In questo studio è stata confrontata la risposta piastrinica alla terapia con clopidogrel o prasugrel in pazienti con diabete mellito. Trentacinque pazienti sono stati randomizzati a trattamento con prasugrel 60 mg (dose di carico) + 10 mg/die (dose di mantenimento) e clopidogrel 600 mg (dose di carico) + 150 mg (mantenimento) per un periodo di una settimana. La funzione piastrinica è stata analizzata

con il sistema VerifyNow, l'aggregometria e il VASP. Il trattamento con prasugrel ha determinato una inibizione piastrinica significativamente maggiore rispetto al clopidogrel ad alta dose sia precocemente dopo la dose di carico (a 4 ore, 89.3 vs. 27.7%, $P < 0.0001$) che dopo una settimana di terapia ($p < 0.0001$), confermata con tutti i sistemi di valutazione della funzione piastrinica. Il trattamento con prasugrel inoltre, è associato ad un minor numero di pazienti non responder.

European Heart Journal 2011, gennaio.

La Ranolazina previene la FV multifocale

Il blocco della corrente tardiva del Na mediato dalla ranolazina è efficace sia nel sopprimere l'insorgenza di FV (fibrillazione ventricolare) rientrante indotta da stimolazione sia la FV multifocale mediata da potenziali precoci post-depolarizzazione. In questo studio il dott. Norishige Morita (della Translational Arrhythmia Research Section, Cardiovascular Research Laboratory and the Division of Cardiology, Department of Medicine, David Geffen School of Medicine alla UCLA di Los Angeles, California) ed i suoi colleghi si sono proposti di valutare l'efficacia protettiva della ranolazina nel sopprimere FV rientranti e multifocali. Esaminando 24 cuori isolati-perfusi di ratto, mediante un microelettrodo, i ricercatori registravano il voltaggio ed il Ca intracellulare, mediante mappatura ottica, della superficie epicardica del ventricolo sinistro. Una FV rientrante sostenuta era indotta mediante stimolazione rapida in 7 di 8 cuori e l'uso di ranolazina riduceva significativamente ($p < 0.05$) la massima pendenza della curva della durata del potenziale d'azione e convertiva le FV sostenute in non sostenute (della durata di 24 ± 8 s) in tutti e 7 i cuori. Una FV multifocale era provocata invece mediante esposizione a stress ossidativo con 0,1mM di perossido di ossigeno (H_2O_2) che induceva dei potenziali precoci post depolarizzazione con attività di trigger. In 8 su 8 cuori tali potenziali provocavano FV sostenute, caratterizzate da foci multipli (in media 6.8 ± 3.2 ogni 100 ms) che si estinguevano dopo 43 ± 16 ms. Somministrando la ranolazina prima del H_2O_2 , i ricercatori avevano evidenziato come il farmaco, mediante la sua azione di blocco della corrente tardiva del Na, preveniva e sopprimeva la formazione di potenziali precoci post-depolarizzazione, riducendo il numero dei foci in tutti ed 8 i cuori. I risultati dello studio supportano quindi l'ipotesi che l'uso di ranolazina è efficace nel prevenire sia la FV rientrante che la FV multifocale mediata da potenziali post-depolarizzazione precoci.

J Am Coll Cardiol, 2011; 57:366-375

Troponina nella fibrillazione atriale

Nei pazienti con fibrillazione atriale non è infrequente il riscontro di un lieve incremento dei valori di troponina I. In questo studio prospettico sono stati arruolati 407 pazienti ricoverati per fibrillazione atriale con incremento della troponina I. In base all'entità dell'incremento sono state individuate due categorie di pazienti: 1) pazienti con troponina I positiva (> 0.65 ng/mL) e 2) pazienti con minimo incremento di troponina (valori tra 0.15 e 0.65 ng/mL). Nel 19% dei pazienti è stata registrato un valore positivo di troponina e nel 19% un minimo incremento. Al follow up (media di 688 giorni), sia il lieve incremento che la positività di troponina I sono risultati associati ad una aumentata mortalità (HR: 3.77, 95% CI: 1.42–10.02 nel gruppo 1; HR: 2.36, IC: 1.17–4.73 nel gruppo 2) e ad una maggiore incidenza di eventi cardiaci maggiori (infarto miocardico e rivascolarizzazione).

Ridurre la complessità delle terapie migliora la compliance

I pazienti con patologie croniche spesso devono assumere molte pillole più volte al giorno e spesso la complessità dello schema terapeutico porta ad una scarsa aderenza del paziente alla terapia. Anche il numero di volte in cui il paziente deve andare in farmacia a ritirare i farmaci, potrebbe essere un fattore deterrente. Questo studio ha valutato quanto la complessità della terapia prescritta in pazienti affetti da patologie cardiovascolari influenzi l'aderenza del paziente al regime terapeutico impostato. La popolazione in studio comprendeva individui a cui era stata prescritta una statina (n=1.827.395) o un ACE-inibitore o un sartano (n=1.480.304) arruolati tra giugno 2006 e maggio 2007. La complessità dello schema terapeutico è stata stimata contando il numero di farmaci assunti, di prescrizioni e di volte in cui il paziente doveva andare in farmacia durante i 3 mesi successivi alla prima prescrizione. Dopo questo periodo l'aderenza alla terapia è stata valutata per l'anno successivo. Il gruppo in cui è stata prescritta la statina aveva un'età media di 63 anni e il 49% erano uomini. Durante i primi tre mesi dalla prima prescrizione, il gruppo a cui era stata prescritta la statina aveva adempito a 11,4 prescrizioni per 6,3 differenti farmaci, avevano avuto le prescrizioni da due differenti medici ed erano andati in farmacia 5 volte. Risultati simili sono stati rilevati nel gruppo trattati con ACE-inibitori o sartani. Per regimi terapeutici più complessi il livello di aderenza è stato inferiore. Quindi si può concludere che i farmaci somministrati a soggetti con patologie cardiovascolari sono molti e strategie finalizzate a ridurre la complessità del trattamento potrebbero essere utili per migliorare l'aderenza del paziente al trattamento.

Arch Intern Med 2011; doi:10.1001/archinternmed.2010.495

Scoperti due geni correlati a coronaropatia e infarto miocardico

Esistono fattori genetici che predispongono in modo distinto allo sviluppo dell'aterosclerosi coronarica così come altri si limitano a favorire la comparsa di un infarto miocardico se si è già in presenza di aterosclerosi coronarica. La scoperta è frutto di un'ampia ricerca internazionale alla quale hanno partecipato **Nicola Martinelli** e **Domenico Girelli** dell'università di Verona. Dal punto di vista metodologico, l'indagine si è basata sull'effettuazione di due studi di associazione dell'intero genoma con fenotipizzazione angiografica coronarica. In particolare, per individuare i loci che potessero specificamente predisporre a malattia coronarica angiografica, si sono confrontati soggetti portatori di tale disturbo (n=12.393) con persone sane (controlli, n=7.383); allo scopo di identificare i loci promotori di infarto miocardico, invece, si sono paragonati pazienti con malattia coronarica e infarto miocardico (n=5.783) con soggetti coronaropatici ma non infartuati (n=3.644). Grazie al raffronto tra coronaropatici vs controlli si è giunti all'identificazione di un nuovo locus, l'Adamts7, mentre il confronto tra coronaropatici con o senza infarto ha portato a individuare una nuova associazione al locus AB0. Tale associazione è stata attribuita alla carenza dell'enzima glicotransferasi che codifica per il fenotipo 0 del gruppo sanguigno AB0, già considerato elemento di protezione contro l'infarto miocardico. La correlazione a specifici fenotipi coronaropatici potrebbe modificare il modo in cui i nuovi loci vengano applicati nella valutazione del rischio individuale e utilizzati nello sviluppo di nuove terapie per le coronaropatie.

Lancet, 2011 Jan 14.

Meglio l'arteria radiale o la safena nel BPAO

In questo trial multicentrico è stato confrontato l'utilizzo dell'arteria radiale con la vena safena per il confezionamento di by-pass coronarici. Sono stati inclusi nello studio 757 pazienti sottoposti ad intervento di BPAC in elezione. E' stata utilizzata di preferenza l'arteria mammaria interna sinistra con graft per l'art. discendente anteriore; per gli altri vasi coronarici sono stati utilizzati l'art.radiale o la vena safena (con randomizzazione). Ad 1 anno dall'intervento chirurgico, non si sono osservate differenze nella percentuale di pervietà dei bypass, valutata mediante angiografia coronarica (arteria radiale 238/266, 89%, IC 86%-93%; vena safena 239/269; 89%; IC 85%-93%; adjusted OR, 0.99; 95% CI, 0.56-1.74; $p=0.98$) e non vi sono state differenze significative nell'end point secondario di morte, infarto miocardico e di rivascularizzazione ripetuta.

JAMA. 2011;305(2):167-174

TAVI ed ictus

In questo studio è stata confrontata l'incidenza di ictus cerebrali periprocedurali in corso di sostituzione valvolare aortica transcateretere per via femorale (TF) o transapicale (TA). L'approccio transapicale evita il passaggio di cateteri di grosse dimensioni attraverso l'aorta e pertanto dovrebbe portare ad una riduzione degli eventi embolici cerebrali. I pazienti arruolati ($n=60$, TF=29, TA=31) sono stati sottoposti a RMN cerebrale il giorno prima della procedura e dopo 6 giorni. E' stato documentato un evento embolico cerebrale in 41 pazienti (68%) alla RMN eseguita 4 ± 1 giorni dopo la procedura, di cui 19 pazienti nel gruppo TF (66%) e 22 nel gruppo TA (71%; $p=0.78$). La maggior parte dei pazienti (78%) con nuove lesioni ischemiche presentavano multiple lesioni (mediana di 3 per paziente). Nessun fattore clinico o procedurale è risultato predittore di nuove lesioni ischemiche. Solo 2 pazienti (3.3%) hanno sviluppato un ictus ischemico clinicamente evidente nelle 24 ore successive alla procedura (1 per ciascun gruppo). La TAVI sembrerebbe quindi associata ad un significativo tasso di eventi cerebrali embolici silenti, senza differenze tra i due tipi di approccio.

J Am Coll Cardiol. 2011;57(1):18-28

Efflusso di colesterolo e aterosclerosi: relazione inversa

La capacità di efflusso del colesterolo dai macrofagi, una funzione misurabile delle Hdl (e della capacità di accettare tale colesterolo), presenta una forte relazione inversa sia con lo spessore della intima-media carotidea sia con la probabilità di sviluppare una coronaropatia dimostrata angiograficamente, indipendentemente dal livello del colesterolo Hdl. Questa importante osservazione è frutto di uno studio condotto da **Amit V. Khera**, cardiologo della university of Pennsylvania di Philadelphia, e collaboratori, su

203 volontari sani sottoposti a valutazione dello spessore dell'intima-media carotidea, su 442 pazienti con coronaropatia dimostrata angiograficamente e su 351 pazienti senza malattia coronarica dimostrata con l'angiografia. Tutti i soggetti arruolati sono stati sottoposti alla misurazione della capacità di efflusso del colesterolo (mediante un metodo validato ex vivo). Innanzitutto, i ricercatori si sono accorti che i livelli di Hdl e apolipoproteina-A-I determinano in modo significativo la capacità di efflusso ma sono responsabili di meno del 40% della variazione osservata. È stata notata poi una relazione inversa fra capacità di efflusso e spessore dell'intima-media carotidea, prima o dopo aggiustamento per il livello di Hdl. Inoltre, la capacità di efflusso è risultata un forte fattore predittivo inverso di coronaropatia. Tale associazione si attenuava, pur rimanendo significativa, dopo aggiustamento addizionale per il livello di Hdl. Gli autori, infine, ricordano che altri studi hanno dimostrato come la capacità di efflusso aumenti nei pazienti con sindrome metabolica e basso livello di Hdl quando sono trattati con pioglitazone: l'aumento non si verifica invece nei pazienti con ipercolesterolemia trattati con statine.

N Engl J Med, 2011; 364(2):127-35

La somministrazione del BetaBloccante nel paziente diabetico

Una bella ricerca condotta a Bari ha dimostrato, in 60 pazienti affetti da scompenso cardiaco (età 62 ± 14 anni; 49 maschi, classe NYHA $2,2 \pm 0,7$, FE $33 \pm 8\%$) trattati con ACE-inibitori e/o ARB (93%) e beta bloccanti (95%), una consistente riduzione della risposta vasodilatatoria successiva all'ischemia transitoria (FMD) a livello dell'arteria brachiale. Di ancora maggiore rilievo clinico, una volta definita la mediana di tale risposta (4,3%), i pazienti con valori di FMD inferiori, rispetto a quelli con valori di FMD superiori alla suddetta mediana sono risultati più facilmente affetti da cardiopatia ischemica (50% versus 23%; $p=0.032$) e diabete mellito (20% versus 3%; $p=0.044$). Oltre a ciò, i pazienti con scompenso cardiaco ed FMD più severamente compromessa, sempre rispetto ai pazienti con scompenso cardiaco e FMD meno severamente compromessa, appartenevano ad una classe NYHA più elevata ($2,5 \pm 0,5$ versus $1,9 \pm 0,7$; $p < 0.001$), manifestavano più alti livelli circolanti di NT-proBNP (2.690 ± 3.690 pg/ml versus 822 ± 1.060 pg/ml; $p=0.001$) ed, infine, una minore velocità di filtrazione glomerulare calcolata (63 ± 28 ml/min versus 78 ± 25 ml/min; $p=0.001$) ed una FE più deteriorata (29 ± 8 versus 37 ± 9 ; $p=0.001$). All'analisi multivariata, il trattamento farmacologico non è risultato influenzare negativamente la FMD, come appariva invece fare sia la classe NYHA ($p=0.039$) che il diabete mellito pre-esistente ($p=0.024$). In conclusione, questo interessante studio dimostra come la FMD, rilevante marcatore prognostico nello scompenso cardiaco ed in altre condizioni patologiche, non sia influenzata negativamente dal trattamento beta bloccante, mentre lo sia da parte della classe NYHA e/o del diabete mellito.

Clin Res Cardiol. 2011 Jan 7

Fonte: Heart 2011;97:225-230 doi:10.1136/hrt.2010.212373.

L'IEA (intervallo elettromeccanico atriale) si è dimostrato un utile predittore delle recidive di FA (Fibrillazione Atriale)

L'IEA (intervallo elettromeccanico atriale) si è dimostrato un utile predittore delle recidive di FA (Fibrillazione Atriale) oltre che del processo di rimodellamento atriale sinistro, dell'allargamento dell'atrio sinistro, del prolungamento del suo tempo di attivazione e della riduzione del suo voltaggio. Infatti, in questo studio condotto dal dott. Tze-Fan Chao e dai suoi colleghi sono stati arruolati 132 pazienti con FA parossistica che venivano sottoposti ad ablazione. Prima dell'isolamento delle vene polmonari, ai soggetti in studio venivano misurati il voltaggio dell'atrio sinistro, il suo tempo di attivazione totale e l'IEA, considerato come l'intervallo dall'inizio dell'onda P al picco dell'onda A misurata al Doppler pulsato del flusso trans mitralico. Dai risultati dello studio è stato dimostrato che l'IEA è significativamente correlato con la dimensione atriale sinistra ($p=0,003$), il volume atriale sinistro ($p<0,001$), il voltaggio atriale sinistro ($p<0,001$) e il tempo di attivazione atriale sinistro ($p<0,001$). Inoltre, ad una analisi di sopravvivenza di Kaplan-Meier un lungo IEA è risultato utile nel predire in modo significativo la recidiva di FA ad un follow-up di 23 ± 13 mesi.

Heart 2011;97:225-230

Il Beta Bloccante nell'atleta

La stress echocardiography (ecocardiografia da stress) può implicare l'insorgenza di un gradiente intraventricolare positivo (IVG) e di movimento sistolico mitralico anteriore (SAM) in molti atleti, nonché di sintomi legati a tali modificazioni morfofunzionali. Per tale motivo, appare di particolare interesse un recentissimo studio, in cui è stato valutato l'effetto del bisoprololo fino a 10 mg/die, dell'atenololo fino a 50 mg/die e del metoprololo fino a 100 mg/die in 35 atleti di età pari a 23 ± 11 anni, con IVG (>30 mmHg) "da stress". Tutti i suddetti farmaci beta bloccanti, ovviamente, sono stati somministrati per via orale prima e dopo stress echocardiography. Con la terapia, l'IVG si riduceva da 102 ± 34 mmHg a 69 ± 24 mmHg, rispettivamente, $p<0.01$ (da tutti e 35 i pazienti positivi a 17 pazienti positivi post-terapia, $p<0.01$), il peak heart rate variava da 178 ± 15 bpm fino a 157 ± 9 bpm, il SAM da 24 pazienti positivi fino a 9 pazienti positivi, $p<0.001$. I sintomi indotti dalla stress echocardiography si riducevano anch'essi significativamente (da 17 pazienti sintomatici a 2 pazienti sintomatici, $p<0.001$) come pure, infine, la depressione del tratto ST (da 13 pazienti positivi fino a 2 pazienti positivi, $p<0.001$). Ciò stante, negli atleti con IVG durante esercizio il trattamento con beta bloccanti per via orale è efficace nella maggior parte dei casi. Ciò sia sotto il profilo sintomatico che ecocardiografico.

Cardiovasc Ultrasound. 2010 Sep 2;8(1):38

La prognosi dei pazienti sottoposti a TAVI

La finalità del trattamento di pazienti anziani sintomatici con grave stenosi aortica e comorbilità è impegnativo. Interventi transcateretere sulla valvola aortica [valvuloplastica e impianto di valvola aortica transcateretere (TAVI)] sono in fase di perfezionamento come alternativa terapeutica alla sostituzione valvolare chirurgica. Tra Gennaio e Dicembre 2009, un totale di 697 pazienti ($81,4 \pm 6,3$ anni, 44,2% maschi ed EuroScore $20,5 \pm 13,2\%$) sono stati sottoposti a TAVI. L'area valvolare aortica pre-operatoria è stata dello $0,6 \pm 0,2$ cm² con gradiente transvalvolare medio di $48,7 \pm 17,2$ mmHg. La TAVI è stata effettuata per via percutanea nella maggior parte dei pazienti [666 (95.6%)]. Solo in 31 casi (4,4%) le procedure hanno previsto un approccio chirurgico: 26 (3,7%) transapicale e 5 (0,7%) transaortico. La protesi Medtronic CoreValve™ è stata utilizzata nel 84,4%, mentre la Sapien Edwards™ è stata utilizzata nei restanti casi. Il successo tecnico è stato ottenuto nel 98,4% dei casi con un gradiente di pressione medio transaortico post-operatorio di $5,4 \pm 6,2$ mmHg. Il rigurgito aortico residuo è stato registrato nel 72,4% dei pazienti, con una insufficienza aortica significativa (\geq grado III) in 16 pazienti (2,3%). Le complicanze sono state il tamponamento cardiaco (1,8%) e ictus (2,8%). L'impianto di pacemaker permanente dopo TAVI è stato necessario nel 39,3% dei pazienti. In ospedale il tasso di mortalità è stato del 8,2%, e a 30-giorni del 12,4%.

European Heart Journal Volume 32, Issue 2 Pp. 198-204

Aliskiren e Amlodipina nel paziente iperteso

Un nuovo studio, chiamato **ACCELERATE**, i cui dati sono stati recentemente pubblicati su Lancet, ha dimostrato come all'inizio del trattamento il paziente iperteso risponde meglio ad un trattamento combinato (aliskiren + amlodipina) che alla monoterapia; anche coloro che dalla monoterapia passano alla terapia combinata presentano un miglior controllo pressorio, ma meno efficiente di quei pazienti che hanno iniziato subito con la terapia di combinazione. ACCELERATE è uno studio in doppio cieco, randomizzato, a gruppi paralleli; i pazienti eleggibili per l'arruolamento avevano la pressione arteriosa sistolica compresa tra 150 e 180 mmHg. I pazienti sono stati assegnati in modo random (1:1:2) al trattamento con 150 mg di aliskiren più placebo, 5 mg di amlodipina e placebo, oppure 150 mg di aliskiren più 5 mg di amlodipina. Dalla 16 alla 32° settimana tutti i pazienti ricevevano la terapia di combinazione con 300 mg di aliskiren più 10 mg di amlodipina. La terapia di associazione a 8 settimane dava una maggiore riduzione della pressione arteriosa sistolica rispetto ai gruppi in monoterapia con una differenza di 6.5 mmHg (95% CI 5,3-7,7), ($p < 0,0001$). A 24 settimane, quando tutti i pazienti erano in trattamento di combinazione, la differenza è stata di 1,4 mmHg (95% CI -0,05-2,9, $p = 0,059$). Gli eventi avversi, tra cui edema periferico ed ipotensione, hanno provocato il ritiro di 85 pazienti (14%) dal gruppo aliskiren + amlodipina, 45 (14%) dal gruppo aliskiren, e 58 (18%) dal gruppo amlodipina. La conclusione è che nel gruppo di pazienti che hanno iniziato il trattamento con la terapia combinata c'è un calo sostanzialmente più veloce di pressione sistolica, di circa il 25%; inoltre, più sorprendente, non solo non vi è eccesso di effetti collaterali, in particolare di ipotensione, ma c'è addirittura una tendenza a minori effetti collaterali ed, in particolare, un numero significativamente inferiore di edemi alla caviglia.

Brown MJ, McInnes GT, Papst CC, et al. Aliskiren and the calcium channel blocker amlodipine as an initial treatment strategy for hypertension control (ACCELERATE): A randomised, parallel-group trial. *Lancet* 2011; DOI:10.1016/S0140-6736(10)62003-X.

Lo score HAS BLED per valutare il sanguinamento

In un recentissimo articolo pubblicato su *JACC* viene validato ulteriormente il nuovo score HAS BLED per la valutazione del rischio di sanguinamento in pazienti con fibrillazione atriale in terapia anticoagulante. Il punteggio, secondo gli autori, potrebbe diventare un nuovo semplice strumento clinico che può aiutare i medici e prendere una decisione piuttosto che “tirare ad indovinare”. Lo Score HAS BLED è raccomandato non solo dalle linee guida ESC sulla fibrillazione atriale, ma anche dalle più recenti linee guida sulla fibrillazione atriale della Canadian Cardiovascular Society. L'autore, il dottor Lip, ricorda che la selezione ottimale dei pazienti con fibrillazione atriale per la terapia anticoagulante non dipende solo dalla valutazione del loro rischio di ictus, ma anche dall'identificazione delle persone a rischio maggiore di sviluppare complicanze emorragiche. Il punteggio HAS BLED è semplice da ricordare e potrebbe diventare strumento prezioso per cardiologi specie con l'avvento delle nuove terapie anticoagulanti orali come il dabigatran

J Am Coll Cardiol 2011; 57:173-80

Questo studio, prospettico, in doppio cieco, randomizzato e controllato, della durata di un anno, ha valutato gli effetti del fumo e della sua cessazione sulle lipoproteine. È stato valutato il profilo delle lipoproteine al basale e dopo un anno dalla data di cessazione del fumo. Sono stati arruolati 1.504 fumatori con un'età media di 45.4±11.3 anni, che fumavano 21.4±8.9 sigarette al giorno al basale. Dei 923 fumatori ritornati dopo un anno, 334 (36.2%) avevano smesso di fumare. Nonostante l'aumento ponderale di 4.6±5.7 kg dei soggetti che avevano smesso di fumare vs 0.7±5.1 kg (P<0.001) dei soggetti che avevano continuato a fumare, i soggetti che avevano smesso di fumare avevano avuto un aumento del colesterolo HDL di 2.4±8.3 mg/dL vs 0.1±8.8 mg/dL (P<0.001), un HDL totale di 1.0±4.6 micromol/L vs -0.3±5.0 micromol/L, P<0.001), e delle particelle HDL più grandi (0.6±2.2 micromol/L vs 0.1±2.1 micromol/L, P=0.003) rispetto ai soggetti che avevano continuato a fumare. Non sono stati osservati cambiamenti significativi nel colesterolo LDL. Questo studio ha dimostrato che, nonostante l'incremento ponderale, la cessazione del fumo ha migliorato il colesterolo HDL, l'HDL totale e la grandezza delle particelle HDL, soprattutto nelle donne. La cessazione del fumo non ha influenzato il colesterolo LDL o le dimensioni delle particelle di LDL. L'aumento del colesterolo HDL potrebbe contribuire a ridurre il rischio cardiovascolare osservato dopo la cessazione del fumo.

Am Heart J 2011; 161 (1): 145-151 Am Heart J 2011; 161 (1): 145-151

Clopidogrel e PPI una storia infinita

In questo interessante studio condotto dal dott. I. Tentzeris del Wilhelminen Hospital di Vienna e colleghi, i ricercatori si sono proposti di valutare l'effetto del trattamento concomitante di farmaci inibitori della pompa protonica (PPI) e di clopidogrel sulla incidenza di trombosi da stent, sindrome coronarica acuta (ACS) e di morte nei pazienti sottoposti ad intervento coronarico percutaneo (PCI) e impianto di stent. I ricercatori hanno arruolato 1.210 pazienti in doppia terapia antiaggregante, sottoposti a PCI e impianto di stent. I pazienti sono stati suddivisi retrospettivamente in quelli con o senza trattamento a lungo termine con PPI (per la durata della doppia terapia antiaggregante). Trombosi, mortalità per qualsiasi causa, mortalità cardiovascolare, ospedalizzazione per nuova ACS e trombosi dello stent sono stati valutati nel corso di un follow-up medio di 7,8 (\pm 3,63) mesi (range 1-12 mesi). Nelle analisi dei dati in assoluto e nelle varie analisi dei sottogruppi (pazienti con ACS e PCI praticata in acuto, pazienti stabili e PCI eseguita in elezione, che ricevono stent medicati o stent non medicati, nei diabetici e non diabetici, nei maschi o nelle femmine, in pazienti di età superiore ai 75 anni o \leq 75 anni di età) l'uso di PPI non ha avuto alcun impatto significativo sul risultato clinico.

Thrombosis and Haemostasis DOI 10.1160/TH10-04-0218

Rischio cardiovascolare quasi sempre ridotto con metformina

Sulla base delle evidenze disponibili si può escludere che, nei pazienti con diabete di tipo 2, il rischio di malattia cardiovascolare (Cv) venga in qualsiasi modo aumentato da un trattamento con metformina il quale, anzi, sembra presentare in tal senso un beneficio quando posto in confronto alla somministrazione di un placebo o all'assenza di una terapia. È l'esito di una revisione sistematica con metanalisi effettuata da **Edoardo Mannucci** e collaboratori dell'Azienda ospedaliero-universitaria Careggi di Firenze, i quali hanno selezionato 35 trial clinici randomizzati - della durata di almeno 52 settimane - condotti con metformina (per un totale di 7.141 partecipanti, tra i quali si sono avuti 451 eventi Cv) confrontata con un altro farmaco (11.301 partecipanti, 775 eventi Cv). Nel complesso, la metformina non è apparsa associata a danni o benefici significativi rispetto al numero degli eventi Cv; scendendo più in dettaglio, un beneficio significativo si è osservato nei trial versus placebo/assenza di terapia ma non in quelli farmaco attivo vs confronto. Inoltre, mediante analisi di meta-regressione, è stata dimostrata una correlazione significativa tra l'effetto di metformina sugli eventi Cv, da un lato, e, dall'altro, con la durata del trial e l'età massima e minima di inclusione, nel senso che il farmaco è sembrato essere più efficace nei trial più prolungati nei quali erano coinvolti pazienti più giovani. È probabile, infine, che la monoterapia con metformina sia associata a una sopravvivenza aumentata, ma l'uso concomitante con sulfoniluree appare associato a una ridotta sopravvivenza, dato meritevole di ulteriori approfondimenti.

