

Lpa sotto controllo

Recentissimo "current status" sulla Lp(a) pubblicato sullo EHJ con primo autore Børge G. Nordestgaard, a nome dello European Atherosclerosis Society Consensus Panel, che ha analizzato in modo critico se i dati e le conoscenze disponibili sulla Lipoproteina (a) potessero conferirle il ruolo di fattore di rischio cardiovascolare. Facevano parte del Panel anche gli italiani Felicita Andreotti e Alberico Catapano. Il Panel, inoltre, ha valutato anche se e a quali pazienti effettuare lo screening per Lp(a), quali fossero i livelli circolanti ideali e se ci fosse una strategia terapeutica per controllare i livelli elevati di Lp(a). Il lavoro degli esperti ha consentito di definire una solida associazione tra elevati livelli di Lp(a) e aumento del rischio per malattie cardiovascolari (CVD) e coronaropatia (CHD). Elevati livelli ematici di Lp(a) inducono uno stato protrombotico e un effetto anti-fibrinolitico e possono accelerare l'aterosclerosi in quanto sono frazioni lipidiche ricche di colesterolo. Le indicazioni del Panel sono relative anche al fatto che la Lp(a) deve essere monitorata nei soggetti a rischio di coronaropatia o malattia cardiovascolare intermedio o alto, con storia di ipercolesterolemia familiare, storia di malattie cardiovascolari, ricorrenza di malattia cardiovascolare, nonostante terapia con statine, con rischio CV $\geq 3\%$ a 10 anni secondo le Linee Guida Europee o $\geq 10\%$ a 10 anni se calcolato con la linee guida americane. Il livello target per le Lp(a) è stato fissato a $< 50\text{mg/dL}$ ed il trattamento più efficace per poter ridurre i livelli plasmatici di Lp(a) dovrebbe essere a base di niacina 1–3 g/die, come mostrato da una metanalisi di trial clinici, randomizzati, controllati. In conclusione, quindi, il Panel EAS raccomanda lo screening per rintracciare livelli plasmatici di Lp(a) nei soggetti con rischio di coronaropatia o malattia cardiovascolare intermedio o alto. Se tali livelli sono superiori a 50mg/dL è necessario intervenire con la niacina.

European Heart Journal 2010; 31(23): 2844-2853

Fibrillazione atriale , stratificazione del rischio

Sebbene l'ereditarietà della fibrillazione atriale (FA) sia ben definita, fino ad ora non era stato indagato il contributo delle forme familiari nella previsione della fibrillazione atriale di nuova insorgenza. Un recente studio pubblicato su JAMA ha valutato 4-421 soggetti della ben nota coorte del **Framingham heart study**, seguiti dal 1948 alla fine del 2007. Dopo un totale di quasi 12.000 visite di controllo, nel periodo 1968-2007, 440 soggetti hanno sviluppato FA. Globalmente, le forme familiari sono state identificate in 1.185 partecipanti (26.8%) mentre le forme familiari precoci (insorgenza prima dei 65 anni) sono state identificate nel 7.9% dei casi. La FA si è verificata più frequentemente nei soggetti con familiarità (5.8% vs 3.1%). Tale associazione non è risultata attenuata dopo un'aggiustamento dell'analisi per fattori di rischio noti (hazard ratio, 1.40; 95% confidence interval [CI], 1.13-1.74) o per note varianti genetiche associate alla FA. In particolar modo, la familiarità precoce è stata in grado di migliorare la predittività rispetto ai classici fattori di rischio (0.842 [95% CI, 0.826-0.858] versus 0.846 [95% CI, 0.831-0.862]; $P = 0.004$). Una nuova arma per stratificare i pazienti.

JAMA. 2010;304(20):2263-2269

Uso intensivo delle statine produce ulteriori benefici

Rispetto ai regimi standard, un uso più intenso delle statine produce, in modo sicuro, una più spiccata riduzione della colesterolemia-Ldl (c-Ldl); a ciò si associa un'ulteriore diminuzione di incidenza di attacchi cardiaci, rivascolarizzazioni e ictus ischemici. In particolare, alla diminuzione di 1,0 mmol/L di c-Ldl corrisponde una riduzione di oltre un quinto del tasso annuo degli eventi vascolari maggiori ed è ipotizzabile che un calo di 2-3 mmol/L di c-Ldl possa determinare una diminuzione del rischio cardiovascolare del 40-50%. Sono le conclusioni dei ricercatori della Ctt (Cholesterol treatment trialists') collaboration, al termine di una metanalisi di dati provenienti da trial, condotti su almeno 1.000 partecipanti trattati per non meno di due anni, basati sul confronto tra regimi più o meno intensi con statine (5 studi, 39.612 soggetti) oppure tra statine e controlli (21 studi, 129.526 individui). Per ogni trial, è stata calcolata non solo la riduzione di rischio, ma anche la media di tale diminuzione per ogni mmol/L di riduzione di c-Ldl un anno dopo la randomizzazione. Rispetto a quelli meno intensi, i regimi più forti con statine hanno prodotto, al follow-up di un anno, una diminuzione ulteriore media di 0,51 mmol/L di c-Ldl, cui ha corrisposto un'ulteriore riduzione, altamente significativa, del 15% degli eventi vascolari maggiori, comprendenti un calo del 13% delle morti coronariche o degli infarti miocardici non fatali, del 19% delle rivascolarizzazioni coronariche, e del 16% degli ictus ischemici. Quando entrambi i tipi di trial sono stati elaborati insieme, si sono riscontrati in tutti i tipi di pazienti studiati simili riduzioni di eventi vascolari maggiori. In tutti gli studi, infine, la mortalità per tutte le cause è apparsa ridotta del 10% per ogni diminuzione di 1,0 mmol/L di c-Ldl, riflettendo ampiamente una significativa riduzione di decessi per malattia coronarica o altre patologie cardiache, ma non per ictus o altre cause vascolari.

Lancet, 2010; 376(9753):1670-81

Maggiore rischio se la fibrillazione atriale è familiare

In caso di familiarità per fibrillazione atriale (Fa), vi è una maggiore probabilità di incorrere in un'aritmia di nuova insorgenza rispetto a soggetti senza parenti colpiti, e questa correlazione non si riduce dopo correzione per i tradizionali fattori di rischio, compresi quelli genetici. Tra le varie forme di Fa familiare, inoltre, quella precoce (insorgenza \neq <65 anni) si caratterizza per il fatto di associarsi a un'accuratezza predittiva lievemente superiore a quella dei comuni fattori di rischio. Sono le conclusioni che **Steven A. Lubitz**, del Cardiovascular research center del Massachusetts general hospital, a Charlestown, e collaboratori, hanno tratto analizzando i dati relativi a 4.421 soggetti, inclusi in due coorti del Framingham heart study. I partecipanti, con almeno 30 anni di età al reclutamento e privi di Fa al basale, sono stati seguiti

lungo il periodo compreso tra il 1968 e il 2007 per un totale di 11.971 visite. Come principale misura di outcome si è utilizzato il valore predittivo incrementale di differenti varianti di Fa familiare (tutte le forme, il tipo precoce, il numero dei parenti colpiti, l'età più precoce di insorgenza in un familiare). Durante lo studio, 440 partecipanti hanno manifestato una Fa. Una Fa familiare interessava 1.185 soggetti (26,8%) e una Fa familiare precoce 351 (7,9%). Un episodio di fibrillazione si è riscontrato con maggiore frequenza nelle persone con Fa familiare rispetto a chi non aveva questa condizione. La variante precoce è risultata associata a una migliore discriminazione rispetto ai tradizionali fattori di rischio, anche se si sono osservati solo modesti cambiamenti nell'aumento della discriminazione integrata e miglioramenti non significativi della riclassificazione netta.

JAMA, 2010; 304(20):2263-9

Frequenza cardiaca a riposo marker di ipertensione

L'aumento della frequenza cardiaca a riposo risulta associato all'incremento dei valori di pressione arteriosa. Tale evidenza, ricavata da un'ampia popolazione, supporta l'ipotesi che l'influsso esercitato dalla frequenza sulla mortalità cardiovascolare possa essere mediato da un elevato livello pressorio. È questo il risultato ottenuto da **Longjian Liu** e collaboratori del Cardiovascular disease and alimentary comparison (Cardiac) study group dell'Oms (Organizzazione mondiale della sanità), i quali hanno analizzato i dati relativi a 8.541 soggetti di età compresa tra 48 e 56 anni. Al termine dell'elaborazione, si è visto che valori aumentati di frequenza cardiaca sono associati in modo significativo con incrementati valori pressori sia sistolici sia diastolici in entrambi i sessi. I risultati complessivi, in particolare, suggeriscono che all'incremento di ogni unità di frequenza cardiaca (battito al minuto) si associ l'aumento di 0,27 mmHg di pressione sistolica e di 0,09 mmHg di pressione diastolica nel campione totale, e di 0,203 mmHg di pressione sistolica e di 0,252 mmHg di pressione diastolica nel sottogruppo in cui sono stati esclusi individui che fanno uso di farmaci antipertensivi.

Int J Cardiol, 2010; 145(1):73-4

Efficacia e sicurezza di un controllo intensivo della colesterolemia ldl: metanalisi di trial dal CTT

La riduzione del colesterolo LDL con i regimi standard a base di statine riduce il rischio di eventi vascolari occlusivi in un ampio numero di individui. L'obiettivo era di stabilire efficacia e

sicurezza di una riduzione intensiva del colesterolo LDL con le statine.

E' stata condotta una metanalisi sui dati dei singoli partecipanti di trial che coinvolgevano almeno 1000 soggetti e trattamenti di durata pari ad almeno 2 anni con regimi più vs meno intensivi a base di statine (5 trial; 39.612 individui; follow-up mediano 5,1 anni) e con statine vs controllo (21 trial; 129.526 soggetti; follow-up mediano 4,8 anni). Per ogni tipo di trial, sono stati calcolati sia la riduzione media del rischio che la riduzione media del rischio per riduzione di 1,0 mmol/L di colesterolo LDL a 1 anno dopo la randomizzazione.

Nei trial che prevedevano terapia con statine più vs meno intensiva, l'ulteriore riduzione media pesata del C-LDL a 1 anno era di 0,51 mmol/L. Rispetto ai regimi meno intensivi, quelli più intensivi producevano una riduzione ulteriore altamente significativa del 15% (IC 95% 11-18; $p < 0,0001$) degli eventi cardiovascolari maggiori, e specificamente riduzioni significative del 13% nelle morti coronariche e negli infarti miocardici non fatali (7-19; $p < 0,0001$), del 19% nelle rivascolarizzazioni coronariche (15-24; $p < 0,0001$) e del 16% negli ictus ischemici (5-26; $p = 0,005$). Per la riduzione di 1,0 mmol/L del C-LDL, questi ulteriori decrementi dei rischi di eventi CV erano simili alle riduzioni proporzionali dei trial di statine vs controllo. Combinando entrambi i tipi di trial, si sono osservate simili riduzioni proporzionali negli eventi vascolari maggiori per riduzioni di 1,0 mmol/L del C-LDL in tutti i pazienti studiati (*rate ratio* [RR] 0,78; IC 95% 0,76-0,80; $p < 0,0001$), inclusi quelli con C-LDL inferiore a 2 mmol/L nel regime meno intensivo. In tutti i 26 trial, la mortalità per tutte le cause era ridotta del 10% per una riduzione di 1,0 mmol/L del C-LDL (RR 0,90; 0,87-0,93; $p < 0,0001$), riflettendo per lo più le riduzioni significative delle morti dovute a malattia coronarica (RR 0,80; 0,74-0,87; $p < 0,0001$) e altre cause cardiache (RR 0,89; 0,81-0,98; $p = 0,002$), senza effetti significativi sulle morti dovute a ictus (RR 0,96; 0,84-1,09; $p = 0,5$) o altre cause vascolari (RR 0,98; 0,81-1,18; $p = 0,8$). Non sono stati osservati effetti significativi sulle morti dovute a tumori o a cause non vascolari (RR 0,97; 0,92-1,03; $p = 0,3$) o sull'incidenza di cancro (RR 1,00; 0,96-1,04; $p = 0,9$), anche in presenza di basse concentrazioni di C-LDL.

Ulteriori riduzioni del colesterolo LDL producono, in modo sicuro, ulteriori riduzioni di attacchi cardiaci, rivascolarizzazioni e ictus ischemici, e ogni riduzione di 1,0 mmol/L abbassa il tasso annuale di questi eventi vascolari maggiori di poco più di un quinto. Non c'erano evidenze di soglie nel range di colesterolo studiato, e i dati suggerivano che una riduzione del C-LDL di 2-3 mmol/L potrebbe diminuire il rischio del 40-50%.

The Lancet 2010; 376:1670-1681

Sartani nella prevenzione del diabete di tipo 2

I bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB) sono stati correlati alla riduzione del rischio di diabete di nuova insorgenza, ma le evidenze sono insufficienti.

Scopo di questo studio era valutare gli effetti degli ARB sullo sviluppo di diabete di tipo 2. I trial randomizzati controllati (RCT) su ARB e insorgenza di diabete sono stati identificati tramite ricerche elettroniche e manuali.

Sono stati inclusi nello studio 11 RCT su 79.773 pazienti (di cui 59.862 non diabetici al basale). Rispetto al gruppo di controllo, l'incidenza di diabete era significativamente inferiore nel gruppo in ARB [*odds ratio* 0,79; IC 95% 0,74-0,84] e in diversi sottogruppi per tipo di ARB. Gli ARB erano associati a significative riduzioni del rischio di nuovo diabete rispetto a placebo [OR 0,83; 0,78-0,89], beta-bloccanti [OR 0,73; 0,62-0,87], bloccanti dei canali del calcio [OR 0,76;

0,68-0,85] e non-ARB [OR 0,57; 0,36-0,91]. Gli ARB erano associati a significative riduzioni del rischio di nuovo diabete in pazienti con ipertensione [OR 0,74; 0,68-0,81], insufficienza cardiaca [OR 0,70, (0,50-0,96)], ridotta intolleranza al glucosio [OR 0,85; 0,78-0,92] o malattie cardiocerebrovascolari [OR 0,84; 0,72-0,97]. Rispetto al gruppo di controllo, l'incidenza di diabete era significativamente ridotta nel gruppo in ARB, indipendentemente dai livelli pressori raggiunti. Gli ARB erano significativamente associati ad una minor incidenza di diabete nella popolazione occidentale [OR 0,81; 0,76-0,85] e giapponese [OR 0,61; 0,48-0,79].

Sono state rilevate evidenze sufficienti circa gli effetti benefici degli ARB nella prevenzione dello sviluppo della patologia diabetica. Gli ARB dovrebbero essere presi in considerazione nel trattamento di pazienti ad alto rischio di diabete.

Int J Cardiol 29 ottobre 2010

Beta Blocco e valvulopatia mitralica

Il rimodellamento dell'anello mitralico può ovviamente contribuire alla progressione dell'insufficienza mitralica (IM). Obiettivo di un recentissimo studio nord americano, pertanto, è stato quello di valutare gli effetti della terapia beta-bloccante, a breve termine, sulle dimensioni e sulla dinamica dell'annulus mitralico in pazienti con IM secondaria a patologia degenerativa valvolare. Nello studio, sono stati analizzati 25 pazienti con IM moderata/severa e funzione sistolica del ventricolo sinistro conservata. In cross-over, doppio cieco, è stato somministrato un beta-bloccante beta 1-selettivo, oppure placebo, per 14 ± 3 giorni. Di base e dopo terapia è stata eseguita una risonanza magnetica cardiaca. Il trattamento non ha indotto modificazioni dimensionali in telediastole dell'annulus (1.659 ± 331 vs 1.632 ± 299 mm², $p < 0,19$), del perimetro anulare ($154,3 \pm 16,4$ vs $152 \pm 13,9$ mm, $p < 0,13$), della dimensione latero-settale (LS) ($38,0 \pm 5$ vs $39,0 \pm 4,5$ mm, $p < 0,15$) e/o dell'altezza anulare ($9,8 \pm 3,8$ vs $9,5 \pm 2,5$, $p < 0,53$). Il beta-blocco, invece, ha condotto ad una significativa riduzione telediastolica delle dimensioni ($48,9 \pm 4,6$ vs $47,2 \pm 4,0$, $p < 0,01$) e dell'eccentricità ($1,3 \pm 0,2$ vs $1,2 \pm 0,1$, $p < 0,01$) commissura-commissura. In tele sistole, il beta-blocco ha conferito una piccola, ma significativa riduzione del perimetro ($161,0 \pm 19,3$ vs $156,8 \pm 16,9$ mm, $p < 0,04$) e dell'eccentricità ($1,2 \pm 0,1$ vs $1,1 \pm 0,1$, $p < 0,02$) anulare, ed un incremento significativo delle dimensioni LS ($41,5 \pm 5,7$ vs $43,0 \pm 5,3$ mm, $p < 0,03$). In conclusione, il trattamento beta-bloccante, nel breve termine, di pazienti con IM moderata/severa ha indotto alcune modificazioni protettive dell'annulus mitralico.

Circ Cardiovasc Imaging 2010

Fibrillazione atriale persistente recidivante e malattia reumatica

L'ablazione percutanea e la procedura chirurgica Maze sono efficaci nel trattamento della fibrillazione atriale, tuttavia fino ad ora non erano presenti in letteratura studi che comparassero, nei pazienti con malattia reumatica e sottoposti a chirurgia valvolare, l'effetto dell'isolamento circonfenziale delle vene polmonari (CPVI) combinato con l'ablazione percutanea in elezione versus la procedura Maze, utilizzando il sistema SICTRA (Saline-Irrigated Cooled-tip Radiofrequency Ablation). 99 pazienti con fibrillazione atriale persistente recidivante e malattia reumatica sono stati randomizzati in due gruppi: chirurgia valvolare, CPVI e ablazione a 6 mesi di distanza (gruppo A) versus chirurgia valvolare e concomitante procedura maze (gruppo B). Dopo un follow-up tra i 15 e i 20 mesi, il gruppo B ha mostrato una maggiore libertà da fibrillazione atriale rispetto al gruppo A (82% vs. 55.2%, $P < 0.001$). 15 pazienti del gruppo A sono stati sottoposti a una seconda procedura. 6 pazienti del gruppo B stati sottoposti ad ablazione e 4 sono stati trattati con successo. I tassi cumulativi nel gruppo A e nel gruppo B sono stati, rispettivamente, pari al 71% e all'88% ($P < 0.001$). Gli autori concludono per una maggiore efficacia della tecnica Maze rispetto a CVPI più ablazione.

Eur Heart J (2010) 31 (21): 2633-2641

I diuretici per prevenire l'insufficienza cardiaca nei pazienti ipertesi

È tuttora fonte di dibattito se ci siano differenze tra le varie strategie antipertensive nella prevenzione dell'insufficienza cardiaca. Questo studio mostra i risultati di una metanalisi condotta su studi randomizzati controllati e sottoposti a peer review, pubblicati dal 1997 al 2009 in riviste indicizzate nelle banche dati PubMed e EMBASE. Sono stati inclusi 223.313 pazienti con ipertensione o soggetti di una popolazione ad alto rischio con una prevalenza di ipertesi. La meta-analisi ha mostrato che i diuretici, gli ACE inibitori e gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II (ARB) rappresentavano le classi di farmaci più efficaci per ridurre l'insorgenza di insufficienza cardiaca rispetto al placebo. Da un lato, una terapia a base di diuretico rappresenta il trattamento migliore, perché era molto più efficiente di quello basato su ACE-inibitori e sartani. D'altra parte, diuretici, sartani e ACE inibitori si sono rivelati superiori ai calcio-antagonisti, risultati fra i farmaci meno efficaci, come agenti di prima linea, nella prevenzione dell'insufficienza cardiaca, assieme a β -bloccanti e α -bloccanti.

Fonte: Arch Intern Med. Pubblicato online il 8 Nov 2010. doi:

10.1001/archinternmed.2010.427.

Spironolattone e beta bloccante contro la FA ricorrente

Angiotensina II e aldosterone sono responsabili del remodeling strutturale e neuroormonale degli atri e ventricoli in soggetti affetti da fibrillazione atriale (FA). L'obiettivo di questo studio era valutare l'effetto antiaritmico dello spironolattone rispetto ad ACE-inibitore in soggetti con FA ricorrente. Una piccola coorte di 164 soggetti consecutivi con età media di 66 anni, di cui 87 uomini, con una storia pregressa di FA ricorrente da almeno 4 anni è stata arruolata in questo studio prospettico, randomizzato con un follow-up di 12 mesi. I soggetti coinvolti sono stati divisi in 4 gruppi di trattamento: A) spironolattone, enalapril e beta-bloccante; B) spironolattone e beta-bloccante; C) enalapril e beta-bloccante; D) solo beta-bloccante. L'obiettivo principale dello studio era la valutazione degli episodi di FA sintomatica documentati all'ECG. A 3, 6, 9, e 12 mesi si è registrata una riduzione significativa ($p < 0.001$) degli episodi di FA nei due gruppi con spironolattone (A e B) rispetto agli altri gruppi senza spironolattone (C e D). Non c'è stata alcuna differenza significativa nell'incidenza di episodi di FA tra gruppi che assumevano spironolattone e beta-bloccante con (A) o senza (B) ACE-inibitore così come non ci sono state differenze tra gruppi nella pressione arteriosa sistolica e diastolica, frequenza cardiaca nel periodo di follow-up. In conclusione, l'associazione di spironolattone e beta-bloccante potrebbe rappresentare una facile ed economica strategia per prevenire episodi di FA ricorrente in pazienti con funzione ventricolare normale e storia di FA parossistica refrattaria.

American Journal of Cardiology 2010; 106 (11):1609-1614

PTCA elettiva, clopidogrel a basso o alto dosaggio

Nei pazienti con sindrome coronarica acuta, l'utilizzo di una dose di carico di clopidogrel di 600 mg è più efficace rispetto a 300 mg. E' ancora incerto, tuttavia, se questa dose possa essere di beneficio in pazienti stabili. In questo studio 400 pazienti sottoposti a PTCA elettiva sono stati randomizzati a carico di clopidogrel 600mg (n=200) e 300 mg (n=200) e successivi 75 mg/die. L'end point primario era l'occorrenza di eventi cardiovascolari maggiori (morte, IMA, trombosi intrastent, target vessel revascularization, stroke). L'end point secondario era l'occorrenza di complicanze vascolari periprocedurali e sanguinamenti maggiori. Al follow up a 30 gg non vi sono state differenze significative nell'end point primario tra i due gruppi (6% nel gruppo 300 mg vs 5% nel gruppo 600 mg, $p=0.826$). Le complicanze periprocedurali si sono verificate rispettivamente nel 2.5% e 3% ($p=1.00$) mentre le complicanze emorragiche sono state pari al 9% e 8.5% rispettivamente ($p=1.00$).

American Journal of Cardiology 2011; 107:6-9.

Eplerenone e scompenso

Gli antagonisti dei mineralcorticoidi migliorano la sopravvivenza dei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), grave insufficienza cardiaca sistolica e insufficienza cardiaca dopo infarto miocardico. Questo studio ha voluto valutare gli effetti di eplerenone nei pazienti con insufficienza cardiaca sistolica cronica e sintomi lievi. Sono stati, pertanto, randomizzati - in doppio cieco - 2.737 pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA II e frazione di eiezione non superiore al 35% a ricevere eplerenone (fino a 50 mg/die) o placebo in aggiunta al gold standard terapeutico. L'outcome primario composito era rappresentato da morte per cause cardiovascolari o ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Il trial è stato interrotto prematuramente dopo un follow-up di 21 mesi. L'outcome primario si è verificato nel 18,3% dei pazienti nel gruppo eplerenone rispetto al 25,9% nel gruppo placebo. Un totale di 12,5% dei pazienti trattati con eplerenone e 15,5% di quelli trattati con placebo sono deceduti, rispettivamente il 10,8% e il 13,5% per cause cardiovascolari. Le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e per

qualsiasi causa sono state ridotte con eplerenone. Un livello di potassio nel siero superiore a 5,5 mmol per litro si è verificato nel 11,8% dei pazienti nel gruppo eplerenone e nel 7,2% di quelli nel gruppo placebo ($P < 0,001$).

In conclusione l'eplerenone, rispetto al placebo, ha ridotto sia il rischio di morte che il rischio di ospedalizzazione tra i pazienti con insufficienza cardiaca sistolica e sintomi lievi.

N Engl J Med. 2010 Nov 14