

Riduzione della frequenza cardiaca con ivabradina e qualità di vita

L'insufficienza cardiaca (HF) ha un impatto importante sulla salute e la qualità della vita (HQoL). L'obiettivo di questo sottostudio dello SHIFT era quello di valutare se la riduzione della frequenza cardiaca (HR) con ivabradina può tradursi in un aumento HQoL. La qualità di vita nei pazienti sintomatici con HF sistolica, trattati con terapia di base raccomandata, è stata valutata con il Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) contenente i seguenti parametri: punteggio complessivo (OSS) e punteggio clinico (CSS), analizzate al basale e a 4, 12 e 24 mesi. Sono stati valutati 1.944 pazienti (968 ivabradina e 976 placebo). A 12 mesi, l'incidenza di eventi clinici (morte per causa cardiovascolare o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca) è risultata inversamente associata con punteggi KCCQ. L'ivabradina riduce del 10,1 HR bpm (corretto per il placebo, $p < 0,001$) e KCCQ è migliorato di 1,8 e 2,4 per il CSS e l'OSS (corretto per il placebo, $P=0,02$ e $P < 0,01$, rispettivamente); questi cambiamenti sono stati associati con la modifica HR per entrambi CSS ($p < 0,001$) e OSS ($P < 0,001$). Salute-qualità della vita correlata al follow-up era meglio preservata nel gruppo ivabradina rispetto al placebo; risultati meno significativi sono stati osservati nel gruppo placebo, con punteggi più bassi KCCQ (< 50). In conclusione, nei pazienti con pressione sistolica HF, HQoL basso è associato ad un aumentato tasso di morte cardiovascolare o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. La riduzione di HR con ivabradina è associata a migliore qualità di vita. L'entità della riduzione di HR è legata al grado di miglioramento HQoL.

European Heart Journal Volume 32, Issue 19 Pp. 2395-2404.

Valutazione prospettica del protocollo di Risonanza Magnetica di pazienti con dispositivi cardiaci impiantabili

La risonanza magnetica (MRI) non viene utilizzata nella maggior parte dei pazienti con dispositivi cardiaci impiantati per motivi di sicurezza. Uno studio prospettico non randomizzato ha valutato il rischio con MRI nei pazienti con dispositivi cardiaci impiantati. Lo studio ha coinvolto un centro negli Stati Uniti ed uno in Israele. I pazienti arruolati sono stati 438 con dispositivi (54% con pacemaker e 46% con defibrillatori) e sono stati sottoposti a 555 studi di risonanza magnetica. La modalità di stimolazione è stata cambiata a asincrona per pazienti con pacemaker e ICD. Funzioni per tachiaritmie sono state disabilite. Pressione arteriosa, elettrocardiogramma, ossimetria ed i sintomi sono stati monitorati da un infermiere con esperienza nel supporto vitale cardiaco e nella programmazione del dispositivo di back up, effettuato da un elettrofisiologo. In 3 pazienti (0,7% [95% CI, da 0% a 1,5%]) il dispositivo è stato ripristinato con back up in modalità di programmazione senza effetti a lungo termine. Il sensing sul ventricolo destro (RV) (mediana sulla modifica, 0 mV [range interquartile IQR -0,7 a 0 V]) e l'impedenza atriale destra e sinistra e ventricolare (mediana sulla modifica, -2 Ω [IQR, -13 a 0 Ω], -4 Ω [IQR, -16 a 0 Ω], e -11 Ω [IQR, da -40 a 0 Ω], rispettivamente) sono state ridotte subito dopo la risonanza magnetica. Con follow up a lungo termine del 61% dei pazienti sono state rilevate: diminuzione del sensing RV (in media, 0 mV, [IQR, -1,1 a 0,3 mV]), è diminuita l'impedenza RV (mediana, -3 Ω , [IQR, -29 a 15 Ω]), aumentata la soglia di cattura RV (mediana, 0 V, IQR, [0-0,2 Ω]) e diminuita la tensione della batteria (mediana, -0,01 V, IQR, -0,04 a 0 V). I cambiamenti osservati non hanno richiesto una revisione del dispositivo o riprogrammazione. Come limitazioni non sono stati testati tutti i dispositivi disponibili cardiaci. Follow up a lungo termine per visita o via telefonica non si sono resi disponibili per 43 pazienti (10%) e alcuni dati erano mancanti. Con le precauzioni del caso, la

risonanza magnetica può essere effettuata in modo sicuro nei pazienti con dispositivi cardiaci selezionati. Dato che si possono verificare cambiamenti nelle variabili del dispositivo e della programmazione, è essenziale il monitoraggio elettrofisiologico durante MRI.

Ann Intern Med October 4, 2011 vol. 155 no. 7 415-424.

Antipiastrinici post-Ima più Ssri e rischio di sanguinamento

I pazienti che, dopo un infarto miocardico, assumono acido acetilsalicilico (Asa) o una doppia terapia antiplastrinica insieme a un Ssri per una concomitante depressione sono a maggiore rischio di sanguinamento. Lo rivela uno studio retrospettivo di coorte, effettuato dal gruppo di **Elham Rahme** della McGill university di Montréal basandosi su sunti di dimissioni ospedaliere, informazioni da fatture mediche, richieste di rimborsi per spese mediche e dati demografici provenienti dagli archivi amministrativi dei servizi sanitari provinciali. Sono stati compresi nell'analisi 27.058 pazienti di età pari o superiore a 50 anni, che - tra il gennaio del 1998 e il marzo del 2007 - erano stati dimessi dall'ospedale con una terapia antiplastrinica dopo infarto del miocardio. Tale terapia è risultata essere costituita da: acido acetilsalicilico (Asa, n=14.426); clopidogrel (n=2.467); Asa e clopidogrel (n=9.475); Asa e un Ssri (n=406); Asa, clopidogrel e un Ssri (n=239); clopidogrel e un Ssri (n=45). Rispetto all'impiego del solo Asa, l'uso combinato di un Ssri con la terapia antiplastrinica è apparso associato con un aumentato rischio di sanguinamento, con un hazard ratio (Hr) di 1,42 per Asa e Ssri e di 2,35 per Asa, clopidogrel e Ssri. Analogamente, rispetto alla sola doppia terapia antiplastrinica (Asa e clopidogrel), anche l'uso combinato di un Ssri e della doppia terapia antiplastrinica è risultato associato a un maggiore rischio di sanguinamento (Hr: 1,57).

CMAJ, 2011 Sep 26.

Ipertensione, il monitoraggio ambulatoriale è costo/efficace

In un confronto costo/efficacia - ai fini della diagnosi e del monitoraggio dell'ipertensione - tra misurazione pressoria ospedaliera, ambulatoriale o domiciliare, esce vincente la seconda che, dopo un'iniziale approccio ospedaliero, consente di ridurre le diagnosi errate e di calibrare meglio gli interventi, diminuendo i costi in entrambi i casi. È questa, in sintesi, la conclusione di uno studio condotto da ricercatori inglesi sotto la guida di **Kate Lovibond**, del Royal college of physicians di Londra. L'analisi è stata condotta mediante un modello probabilistico di Markov, considerando una popolazione ipotetica di età pari o superiore a 40 anni con valore pressorio superiore a 140/90 mm/Hg e prevalenza di fattori di rischio simile a quella della popolazione generale. Il confronto delle tre strategie di misurazione della pressione è stato fatto anche in termini di anni di vita aggiustati per la qualità. Il monitoraggio ambulatoriale è risultato il sistema dal migliore rapporto costo/efficacia per la diagnosi dell'ipertensione, sia negli uomini sia nelle donne di qualunque età, dimostrandosi economico in tutti i gruppi (con risparmi variabili da 56 sterline nei maschi di 75 anni a 323 nelle donne di 40) e portando a un maggior numero di anni di vita aggiustati per la qualità in uomini e donne ultra 50enni (da 0,006 nelle donne di 60 anni a 0,0022 negli uomini di 70 anni). Alla luce di questi dati, gli autori concludono che il monitoraggio ambulatoriale deve essere raccomandato nella maggior parte dei pazienti prima dell'inizio di una terapia antipertensiva.

Lancet, 2011; 378(9798):1219-30

Il valore di emoglobina glicata può essere utile nel calcolo del rischio cardiovascolare

Non è chiaro se i modelli per il calcolo del rischio che includono il valore di emoglobina glicata (HbA_{1c}) migliorino, nei diabetici, la capacità di predire eventi cardiovascolari (CVD) rispetto all'attuale classificazione del diabete come equivalente di elevato rischio cardiovascolare. Sono state monitorate 24.674 donne (685 diabetiche al basale) e 11.280 uomini (563 diabetici al basale) per eventi cardiovascolari (CVD). Si sono verificati 125 eventi CVD nelle donne diabetiche e 666 in quelle non diabetiche; 170 eventi si sono verificati negli uomini diabetici e 1.382 in quelli non diabetici. Sono stati sviluppati dei modelli per il rischio CV, separatamente per uomini e donne, con l'aggiunta del valore di HbA_{1c} per i soggetti diabetici. Il rischio calcolato con questo metodo è stato paragonato a quello che utilizza il metodo classico e che considera il diabete un equivalente di alto rischio cardiovascolare. Nelle donne diabetiche i modelli che includevano i livelli di HbA_{1c} hanno migliorato la C statistica di 0.177 (P<0.001), negli uomini i miglioramenti sono stati più modesti, ma pur sempre significativi (cambiamento 0.039, P=0.02). Quindi in entrambi i sessi, nei soggetti con diabete al basale, incorporare il valore di HbA_{1c} per predire il rischio cardiovascolare aiuta a migliorare l'affidabilità del calcolo del rischio.

Arch Intern Med 2011; 10.1001/archinternmed.2011.351.

Sindrome X e disfunzione coronarica microvascolare... Clinician update

Bel Clinician Update apparso sull'ultimo numero di Circulation e riguardante la Sindrome X (cardiaca, non quella metabolica...). In effetti, il management dei pazienti con sindrome X (pazienti con angina, test di funzionalità coronarica positivi per evidenza di ischemia inducibile e circolo coronarico indenne) rimane una sfida. Generalmente associata ad una prognosi buona, i dati del **National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)–Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE)** hanno evidenziato che più del 50% dei soggetti colpiti ha una disfunzione coronarica microvascolare, associata quest'ultima invece a prognosi non soddisfacente. Pertanto, la Sindrome X è e rimane una sfida sia diagnostica e soprattutto terapeutica. Senza tediarvi troppo, attualmente il trattamento dei pazienti con Sindrome X/difunzione coronarica microvascolare dovrebbe essere rivolto al conseguimento di due importanti fattori: il primo rivolto all'aspetto anti-ischemico ed anti-aterosclerotico, per ridurre gli eventi avversi ed il secondo invece rivolto all'aspetto sintomatologico (antianginoso) per migliorare la qualità della vita. Ecco quindi comparire nell'"armamentario" terapeutico sia la terapia con aspirina sia le statine. L'uso di antianginosi standard è ovviamente raccomandato (beta bloccanti, calcio antagonisti e nitrati). Possono trovare spazio, inoltre, ACE-inibitori, la ranolazina, i derivati della xantina (aminofillina), terapie comportamentali, antidepressivi e la neurostimolazione. Curiosamente l'alfa-bloccante doxazosina non è stato associato a miglioramenti clinici ma ad un aumento di stroke e di scompenso cardiaco.

Circulation 2011, 124:1477-1480.

Infarto miocardico nelle donne con coronarie "indenni" ... Quali possibili meccanismi?

Come è noto, le donne hanno una più alta incidenza di eventi avversi ed una prognosi più severa rispetto agli uomini dopo infarto miocardico. Questo nonostante la presenza di una coronaropatia spesso meno severa rispetto all'uomo e ad un carico di placca inferiore. In effetti l'evidenza di placche non significative in donne colpite da infarto miocardico sta divenendo un problema non piccolo e certamente emergente. Nello studio che vi presentiamo si è cercato (in modo prospettico) di fare luce sui possibili meccanismi che possono spiegare questa entità nosologica, particolarmente importante nella popolazione femminile, usando, oltre alla coronarografia, altre tecniche di imaging (in particolare l'IVUS e la risonanza magnetica). Per la selezione del campione sono state escluse donne con infarto miocardico con stenosi coronariche >50% e quelle che assumevano agenti vasospastici. Nelle altre, oltre all'angiografia coronarica, è stata eseguita, immediatamente l'ecografia intravascolare (IVUS, in realtà in 42 pazienti) e la risonanza magnetica entro una settimana (eseguita in 44 pazienti). Il campione è stato di 50 donne di cui il 30% aveva coronarie completamente indenni all'angiografia. Del campione, all'IVUS si è osservata una distruzione di placca in 16 pazienti dei 42 (38%) in cui è stata eseguita. Si è osservata una risonanza magnetica patologica nel 56% delle pazienti. I pattern più frequenti sono stati quello ischemico (sia transmurale sia sottoendocardico) e la presenza di edema intramiocardico in 9 casi. Concludendo, la rottura di placca rimane un meccanismo fisiopatologico frequente nelle donne con infarto miocardico e coronarie angiograficamente indenni. Inoltre, anche la risonanza magnetica conferma un tipico pattern ischemico nella maggioranza di esse. Tuttavia, possibili meccanismi alternativi possono essere rappresentati dal vasospasmo e dall'embolizzazione. L'uso dell'IVUS e della risonanza magnetica, potrebbero fornire indicazioni utili per il successivo trattamento di questo sottogruppo di pazienti.

Circulation 2011; 124: 1414-1425.

Il concentrato di complesso protrombinico agisce come antidoto su rivaroxaban ma non su dabigatran

Rivaroxaban e dabigatran sono nuovi anticoagulanti orali che inibiscono specificamente rispettivamente il fattore Xa e la trombina che hanno dimostrato dati solidi sulla prevenzione di tromboembolismo nella fibrillazione atriale in trial clinici di grandi dimensioni. Uno dei temi più discussi relativi all'impiego di questi nuovi anticoagulanti è la mancanza di un antidoto in caso di sanguinamenti maggiori o in caso di interventi di emergenza che necessitino di ribilanciare l'equilibrio coagulativo. Questo studio ha valutato se e come il prothrombin complex concentrate (PCC) possa bloccare l'effetto anticoagulante di questi farmaci. Lo studio, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo ha coinvolto 12 uomini volontari sani sottoposti a rivaroxaban 20mg BID (N=6) o dabigatran 150mg BID (N=6) per 2 giorni e mezzo seguiti da un bolo singolo di PCC da 50 IU/kg o un bolo simile di soluzione salina (controlli). Dopo un periodo di washout, la stessa procedura è stata adottata per entrambi gli anticoagulanti. Rivaroxaban ha indotto un significativo prolungamento del tempo di protrombina (15.8 ± 1.3 vs 12.3 ± 0.7 secondi al basale; $P < 0.001$) che è stato immediatamente e completamente bloccato dal PCC (12.8 ± 1.0 ; $P < 0.001$). Il potenziale della trombina endogena era stato inibito da rivaroxaban ($51 \pm 22\%$; basale $92 \pm 22\%$; $P = 0.002$) e normalizzato da PCC ($114 \pm 26\%$; $P < 0.001$) mentre la soluzione salina non ha avuto alcun effetto. Dabigatran ha aumentato il tempo parziale di tromboplastina attivata e il tempo di trombina. La somministrazione di PCC non ha avuto alcun effetto nel riportare alla norma questi test di coagulazione. In conclusione, il PCC è stato in grado di invertire l'effetto di rivaroxaban in soggetti uomini sani mentre non ha avuto alcun effetto, come antidoto, negli stessi soggetti trattati con dabigatran.

Circulation 2011; 124: 1573-1579.

Melatonina a rilascio controllato aggiunta alla terapia antipertensiva efficace nell'ipertensione arteriosa sistolica notturna

In considerazione del fatto che esistono dati che supportano un aumentato rischio di eventi cardiovascolari in pazienti con Ipertensione Arteriosa Sistolica (IAS) notturna e che sono stati pubblicati solo dati inconsistenti sulla riduzione della PA notturna con la melatonina (ML), Grossman E ed i suoi colleghi si sono proposti di valutare mediante questa metanalisi l'efficacia e la sicurezza dell'assunzione di melatonina in soggetti con IAS notturna, suddividendo i soggetti in un sottogruppo sottoposto a melatonina a rapido rilascio ed uno a rilascio controllato. Nello studio sono stati inclusi 7 studi (3 con ML a rilascio controllato e 4 con ML a rilascio rapido) coinvolgenti 221 pazienti. In entrambi i sottogruppi non sono stati evidenziati effetti collaterali rilevanti nel gruppo melatonina rispetto al placebo. Comunque, nel gruppo ML a rilascio controllato è stata evidenziata una significativa riduzione della IAS notturna a differenza del gruppo ML a rapido rilascio. La PA sistolica veniva ridotta significativamente con ML a rilascio controllato (-6.1 mmHg; 95% intervallo di confidenza [CI] da -10.7 a -1.5; $P=0.009$) ma non nel gruppo ML a rapido rilascio (-0.3 mmHg; 95% CI da -5.9 a 5.30; $P=0.92$). Anche la PA diastolica veniva significativamente ridotta nel gruppo ML a rilascio controllato (-3.5 mmHg; 95% CI da -6.1 a -0.9; $P=0.009$) ma non nel gruppo ML a rilascio rapido (-0.2 mmHg; 95% CI da -3.8 a 3.3; $P=0.89$). Inoltre, i dati non mostravano effetti relativi alla melatonina che ne pregiudicassero la sicurezza. Sono necessari risultati più ampi e relativi ad un più lungo periodo di tempo per supportare e convalidare questi dati.

Vascular Health and Risk Management September 2011 Volume 2011: 7 Pages 577 - 584.

Ablazione transcatetere superiore agli antiaritmici

Nei pazienti con fibrillazione atriale parossistica, l'ablazione transcatetere con radiofrequenza (Rfa) a un follow-up di 4 anni si mantiene superiore alla terapia con farmaci antiaritmici. Lo dimostrano i risultati di uno studio compiuto da un gruppo di ricercatori italiani dell'ospedale San Raffaele di Milano e dell'ospedale Maria Cecilia di Cotignola (Ravenna), coordinati da **Carlo Pappone**. Sono stati coinvolti 198 pazienti (età media: 56 anni) con fibrillazione parossistica atriale, randomizzati a Rfa ($n=99$) o a trattamento con antiaritmici ($n=99$). L'efficacia dei 2 approcci è stata valutata su un periodo di 48 mesi secondo l'analisi intention-to-treat; il ritmo cardiaco è stato misurato mediante trasmissioni quotidiane elettrocardiografiche transtelefoniche e si è costantemente monitorata la qualità di vita. Dopo 4 anni, nel braccio dei pazienti inizialmente assegnati a Rfa la procedura è stata ripetuta in 27 soggetti (27,3%) a causa di fibrillazioni/tachicardie atriali recidivanti. Nel gruppo assegnato ai farmaci antiaritmici, 87 (87,9%) hanno cambiato braccio di studio e si sono sottoposti a Rfa e 4 anni dopo la randomizzazione soltanto 12 (12,1%) erano in ritmo sinusale con i soli antiaritmici senza Rfa. Nonostante gli alti livelli di crossover, a 4 anni l'analisi intention-to-treat ha evidenziato che erano liberi di recidive di fibrillazioni/ tachicardie atriali il 72,7% dei pazienti del braccio Rfa rispetto al 56,5% di quelli inizialmente assegnati agli antiaritmici. Nel corso del follow-up, il 19,2% dei pazienti in trattamento con antiaritmici è progredito verso una fibrillazione atriale persistente prima di passare a Rfa. Quest'ultima ha migliorato significativamente la qualità di vita, che invece era bassa nei soggetti in terapia antiaritmica prima del crossover. Fatta eccezione per nuovi episodi di tachicardia atriale sinistra, non si sono registrate rilevanti complicanze dovute a Rfa.

Studio ACT: l'acetilcisteina non protegge la funzione renale dal mezzo di contrasto

L'utilità dell'acetilcisteina nel prevenire il danno renale è ancora incerta. Obiettivo dello studio **ACT (Acetylcysteine for Contrast-Induced Nephropathy Trial)** è stato quello di indagare se effettivamente la sua somministrazione può essere di beneficio nel prevenire un'insufficienza renale da mezzo di contrasto (mdc). Avevamo già commentato i primi risultati dell'ACT dopo la presentazione all'ACC 2011 ma ora i risultati sono stati pubblicati integralmente su *Circulation*. Il trial ha randomizzato 2.308 pazienti da sottoporre ad angiografia con almeno un fattore di rischio per danno renale acuto da mdc (età >70 anni, insufficienza renale, diabete mellito, insufficienza cardiaca, ipotensione) somministrando 1.200 mg di acetilcisteina o placebo per via orale due volte al giorno 2 dosi prima e 2 dosi dopo la procedura. L'incidenza di danno da mdc (end point primario) è stata del 12.7% nel gruppo dell'acetilcisteina e del 12.7% in quello di controllo (rischio relativo 1.00; 95% intervallo di confidenza, 0.81 a 1.25; $P=0.97$). L'end point combinato di mortalità o necessità di dialisi a 30 giorni è stato simile nei due gruppi (2.2% e 2.3% rispettivamente; hazard ratio, 0.97; 95% intervallo di confidenza, 0.56 a 1.69; $P=0.92$). Questo ampio trial randomizzato ha concluso che l'acetilcisteina non riduce il rischio di danno renale da mdc o altri rilevanti aspetti clinici nei pazienti a rischio da sottoporre ad angiografia coronarica o periferica.

Circulation. 2011;124:1250-1259.