

Recenti acquisizioni in ambito cardiovascolare

Le principali novità diagnostiche, cliniche e terapeutiche su ipertensione arteriosa, fibrillazione atriale, scompenso cardiaco, sindrome coronarica acuta e nuove tecniche di imaging che vengono di seguito illustrate sono state oggetto di confronto al congresso dell'European Society of Cardiology, uno degli appuntamenti più prestigiosi sulla conoscenza, la gestione e la prevenzione delle patologie cardiovascolari

■ Ipertensione arteriosa

I principali argomenti di dibattito nell'ambito dell'ipertensione arteriosa nel corso del congresso ESC hanno riguardato:

- opportunità di fissare il target pressorio nel paziente diabetico <130 mmHg,
- possibile trattamento farmacologico e invasivo dell'ipertensione resistente,
- rapporto tra assunzione di sale e rischio cardiovascolare.

➤ Paziente diabetico

Riguardo all'opportunità di individuare un target pressorio <130 mmHg per i diabetici, per cui si sono confrontate le opinioni pro e contro, si è arrivati a convenire che nella maggior parte di questi pazienti l'ipertensione arteriosa è scarsamente controllata e che è opportuno individuare il target terapeutico su base individuale.

➤ Ipertensione resistente

Sul piano farmacologico, i risultati dello studio SPIRANT, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, in pazienti con pressione arteriosa >140/90 mmHg, nonostante il trattamento con almeno tre farmaci antipertensivi, ha evidenziato l'efficacia dello spironolattone, ferma restando l'opportunità di tenere sotto controllo la potassiemia e la creatinina sierica.

Per quanto riguarda la strategia invasiva, esistono attualmente due strategie:

- la terapia di attivazione baroriflessa,
 - la denervazione simpatica renale.
- Uno studio, che ha valutato la sostenibilità della risposta emodinamica alla terapia di attivazione barorifles-

sa nei pazienti con ipertensione resistente, cioè $\geq 160/80$ mmHg nonostante il trattamento alle massime dosi tollerate con almeno tre antipertensivi, ha confermato la validità di questa strategia nel ridurre la pressione arteriosa.

La denervazione simpatica renale, valutata in un altro studio di Krum e coll è risultata un altro possibile strumento per ridurre la pressione arteriosa non solo a riposo, ma anche durante l'attività fisica e il recupero senza compromettere la competenza cronotropica.

➤ Sale e rischio cardiovascolare

Uno studio giapponese ha mostrato come l'elevata assunzione di sale, corretta per il peso corporeo, è in grado di causare o accelerare il danno d'organo indipendentemente dagli effetti pressori.

■ Aritmie

Ampio spazio è stato dedicato alla fibrillazione atriale.

➤ Attività fisica

Sono state portate ulteriori evidenze che una vigorosa attività fisica è associata a fibrillazione atriale. Un'analisi su oltre 426.000 partecipanti ha suggerito come negli uomini, il rischio di fibrillazione atriale aumenta con il livello di attività fisica. Tale correlazione non è stata invece evidenziata con le donne.

➤ Trattamento

Sono stati presentati i risultati dello studio ARISTOTLE, che ha dimostrato la capacità di apixaban di ridurre in maniera significativa il ri-

schio di morte per qualsiasi causa e la sua superiorità rispetto al warfarin nel ridurre il rischio di ictus e di embolia sistemica. I dati di sicurezza hanno dimostrato che apixaban è superiore a warfarin per l'outcome primario rappresentato dal sanguinamento maggiore.

Sempre per quel che riguarda l'anticoagulazione, una subanalisi dello studio ROCKET-AF in pazienti con fibrillazione atriale e danno renale moderato, ha dimostrato che rivaroxaban, alla dose di 15 mg invece che 20 mg, ha una maggiore efficacia nel prevenire ictus e tromboembolismo sistemico, e sicurezza rispetto agli antagonisti della vitamina K. Analoghi risultati sono stati ottenuti nel trial AVERROES che ha confrontato apixaban con acido acetilsalicilico.

È stata inoltre presentata una subanalisi dello studio RE-LY che ha valutato l'uso concomitante della terapia anticoagulante con dabigatran oppure warfarin e della terapia antiaggregante con aspirina e/o clopidogrel, percorso obbligato per circa 1/3 dei pazienti affetti da fibrillazione atriale con coronaropatia. I risultati hanno evidenziato - in conformità a quanto emerso dallo studio RE-LY - che dabigatran 150 mg 2/die è superiore a warfarin nella prevenzione di ictus ed embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale sottoposti a terapia antiplastrinica.

L'uso concomitante di farmaci antiplastrinici ha aumentato del 60% il rischio di sanguinamenti maggiori, ma senza differenze tra i pazienti trattati con dabigatran piuttosto che con warfarin.

► Nuovi anticoagulanti

Tra i nuovi anticoagulanti in via di sperimentazione vi è anche edoxaban, inibitore orale diretto del fattore Xa, in monosomministrazione giornaliera, da pochi mesi introdotto in commercio in Giappone per la profilassi del tromboembolismo venoso nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore.

Il programma di sviluppo clinico, tuttora in corso, comprende anche la prevenzione dell'ictus e degli eventi embolici sistemici nei pazienti con fibrillazione atriale. In questa indicazione è in corso lo studio ENGAGE AF-TIMI 48, ad oggi il più grande trial randomizzato in doppio cieco sulla FA, con l'arruolamento di oltre 21.000 pazienti. I risultati sono attesi tra un anno circa.

Argomento di dibattito è stata anche la prematura sospensione del trial PALLAS sull'utilizzo di dronedarone in aggiunta alla terapia standard in pazienti con fibrillazione atriale permanente da almeno 6 mesi e altri fattori di rischio addizionali. Tali risultati sono stati in contraddizione con quelli emersi da un'analisi post-hoc dello studio ATHENA, che ha invece dimostrato benefici confrontabili con quelli rilevati in altri tipi di fibrillazione atriale.

► Ablazione transcatetere

Per quel che riguarda la terapia antiaritmica sono attesi i risultati dei trial EAST e CABANA sugli effetti a lungo termine dell'ablazione transcatetere. Nel frattempo una survey pilota ha fotografato l'utilizzo e i risultati dell'ablazione della fibrillazione atriale in 1.400 pazienti in 10 Paesi europei.

■ Scompenso cardiaco

Scompenso cardiaco e miocardiopatie sono stati affrontati da diversi punti di vista: epidemiologia, comorbidità, trattamento, nuovi target terapeutici e ruolo dei biomarcatori nell'orientare la terapia.

► Epidemiologia

Uno studio italiano che ha utilizzato un registro della Regione Lazio per identificare un campione di soggetti

di età compresa fra 65 e 84 anni, ha mostrato una prevalenza di scompenso cardiaco in questa fascia di età del 6.7%, senza differenza in base al genere. La prevalenza di disfunzione diastolica in questa popolazione è risultata elevata, superiore al 45%.

Le forme moderate-severe sono risultate più frequenti nei maschi.

► Comorbidità

Per quanto riguarda le comorbidità con lo scompenso cardiaco, uno studio tedesco ha valutato l'impatto prognostico della funzione polmonare sulla mortalità in pazienti con scompenso cardiaco sistolico. Sono stati coinvolti 635 pazienti seguiti per 2 anni circa. Durante il periodo di osservazione il 22% dei pazienti è deceduto. La mortalità è risultata correlata con l'età, con la classe funzionale NYHA e con la frazione di eiezione, ma anche con una minore FEV1, una minore capacità vitale forzata, con il rapporto FEV1/capacità vitale forzata e con la capacità polmonare totale. La presenza di incapacità ventilatoria di tipo ostruttivo è risultata associata a un outcome negativo, più pronunciato se combinato con una ridotta capacità polmonare totale.

Un altro studio ha invece valutato i fattori predittivi di danno renale acuto e peggioramento della funzione renale nello scompenso cardiaco acuto, giungendo alla conclusione che la lipocalina-2 (NGAL), da molti riconosciuta come un valido marcatore di danno renale, non sembra essere un soddisfacente predittore di danno renale acuto e evoluzione della disfunzione renale.

► Trattamento

Per quanto riguarda l'ottimizzazione del trattamento dello scompenso cardiaco, un'analisi dello studio CIBIS-ELD ha mostrato che i livelli di MR-proANP e di NT-proBNP potrebbero essere d'aiuto nel guidare la titolazione della terapia con betabloccanti nel paziente anziano con scompenso cardiaco cronico stabile.

Ancora riguardo la terapia, una sottoanalisi dello studio EMPHASIS-HF ha dimostrato l'efficacia di eplerenone vs placebo nei pazienti ad alto ri-

schio con scompenso cardiaco cronico sistolico. I benefici sono stati dimostrati per tutti i sottogruppi considerati: pazienti con età >75 anni, pazienti con storia di diabete mellito, pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra <30% e pazienti con pressione sistolica <123 mmHg.

Un altro studio ha per la prima volta riscontrato un'associazione tra l'abbassamento della frequenza cardiaca e la qualità di vita. Si tratta di un sottostudio dello SHiFT, che aveva lo scopo di valutare l'efficacia di ivabradina nel migliorare la qualità di vita nei pazienti con scompenso cardiaco arruolati nello studio. L'analisi dei dati ha dimostrato che non solo il farmaco migliora questo aspetto, ma anche che questo beneficio è proporzionale alla riduzione della frequenza cardiaca.

Nello scompenso cardiaco sono stati individuati nuovi possibili target terapeutici, come la modulazione della funzione ventricolare mediante attivatori diretti della miosina. Omecamtiv mecarbil, possibile capostipite di una nuova classe di farmaci, ha mostrato un forte effetto dose-dipendente sul tempo di eiezione sistolica e sulla frazione di eiezione.

Infine, una metanalisi di 7 studi ha mostrato come la terapia guidata da dosaggio di BNP sembri essere associata a una significativa riduzione nella mortalità per tutte le cause. Tale effetto sembra però essere limitato ai pazienti con meno di 75 anni.

■ Sindrome coronarica acuta

In tema di sindrome coronarica acuta sono stati trattati diversi argomenti, che spaziano dalla diagnosi, al trattamento, agli outcome, alle linee guida.

► Biomarker

Nell'ambito della diagnosi sono stati presentati nuovi dati sui biomarker per la diagnosi e la stratificazione dei pazienti. La troponina ad alta sensibilità rimane la migliore scelta per la diagnosi, ma anche per migliorare la stratificazione del rischio.

Una subanalisi dello studio MERLIN ha suggerito come la combinazione di diversi biomarker di necrosi, di stress emodinamico e di in-

fiammazione possono contribuire a delineare con maggiore precisione uno score di rischio.

► *Trattamento*

I risultati del trial di dose-finding RUBY hanno dimostrato che darexaban, un nuovo inibitore del fattore Xa della coagulazione, aumenta l'incidenza di sanguinamento in maniera dose-dipendente quando aggiunto alla terapia antiaggregante standard in pazienti con sindrome coronarica acuta. Non è stato d'altra parte rilevato un beneficio in termini di riduzione della mortalità, ictus, infarto miocardico, eventi tromboembolici sistemici e grave ischemia ricorrente. La conclusione degli autori è stata che il ruolo di darexaban a basse dosi in prevenzione secondaria va approfondito in trial estesi. Un'analisi su oltre 92.000 pazienti provenienti dal Danish National Patient Register ha confermato l'esistenza di un "effetto weekend" sulla mortalità dopo infarto miocardico acuto, che però risulta, almeno sul territorio danese, grazie a una migliore organizzazione, fortemente ridotto negli ultimi anni, anche contestualmente alla riduzione della mortalità per sindrome coronarica in generale.

Tra i trial più interessanti vi è anche l'Italian Elderly ACS study, che ha dimostrato che nei pazienti anziani con sindrome coronarica acuta non STEMI, un approccio invasivo precoce non conferisce significativi vantaggi rispetto a una strategia inizialmente conservativa.

Questo riflette i dati provenienti dall'Euro Heart Survey che ha evidenziato come il numero di pazienti con sindrome coronarica acuta non-STEMI sottoposti ad angiografia è aumentato significativamente nel corso dei 2 anni di follow-up, come anche i pazienti sottoposti a PCI. Nel periodo di osservazione non sono state tuttavia rilevate differenze degli outcome durante il ricovero.

Tra i farmaci che vengono assunti dopo un infarto miocardico, vi sono, in circa il 20% dei casi, gli antidepressivi, per cui è nota un'associazione con un aumentato rischio cardiovascolare. Un'analisi danese in pazienti

infartuati trattati con questi farmaci non ha evidenziato differenze significative tra le diverse classi in quanto a rischio cardiovascolare, tranne che, tendenzialmente, con paroxetina.

Le conseguenze a lungo termine delle sindromi coronariche acute sono state valutate da un'analisi del Registro GRACE, su 12.000 pazienti, che ha mostrato che mortalità e morbidità a 2 anni dall'evento sono maggiori nei pazienti con sindrome coronarica acuta non-STEMI rispetto ai pazienti con STEMI, e che la mortalità per cause cardiache riguarda solo il 50% dei casi.

Un altro studio che ha valutato gli outcome a 5 anni accedendo al database di 4 studi clinici in pazienti che hanno subito rivascolarizzazione per sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento ST ha evidenziato che la mortalità è molto più elevata in caso di infarto miocardico spontaneo rispetto a infarto miocardico correlato a PCI.

► *Qualità di vita*

È stata valutata anche la qualità di vita nel post-infarto. Uno studio brasiliano ha dimostrato che il miglior predittore di una vita attiva dopo l'infarto è l'attività prima dell'evento. Un ruolo importante sembra però anche svolto dal ricorso alle terapie invasive.

Infine le nuove linee guida sulla sindrome coronarica acuta non-STEMI hanno apportato alcune importanti novità in campo diagnostico, della stratificazione del rischio, del trattamento medico e sui tempi di rivascolarizzazione.

■ *Imaging*

► *Valvola aortica transcateretere*

Uno studio europeo ha dimostrato la resistenza e la sicurezza a lungo termine (4 anni), della valvola aortica transcateretere CoreValve in pazienti ad alto rischio con stenosi aortica severa. Un'esperienza in un singolo centro ha invece mostrato i risultati a 1 anno dell'impianto della valvola MitraClip, evidenziando una significativa riduzione della severità del rigurgito mitralico. Sebbene il volume rigurgitante è risultato avere una tendenza

all'incremento col tempo dopo l'impianto, l'ecocardiografia al follow-up è stata caratterizzata da un significativo incremento della gittata sistolica anterograda, associata a un globale miglioramento clinico del paziente.

► *Tomografia computerizzata*

Uno studio svizzero ha delineato il possibile ruolo dell'imaging ibrido SPECT/CCTA per migliorare la stratificazione del rischio in pazienti con coronaropatia nota o sospetta.

Andreini e coll hanno invece valutato il valore prognostico dell'angiografia coronarica con tomografia computerizzata multidetettore nella sospetta coronaropatia. Lo studio, su oltre 1.200 pazienti e con un follow-up di 52 mesi, ha mostrato la validità di questo approccio nel fornire informazioni prognostiche a lungo termine.

Un altro interessante studio ha valutato le potenzialità dell'utilizzo dell'imaging nel predire gli eventi cardiovascolari in una popolazione sana. L'analisi, che ha coinvolto oltre 5.000 soggetti seguiti per quasi 2 anni, ha mostrato che il grado di stenosi coronarica è il più forte predittore di eventi.

► *Risonanza magnetica*

Per quanto riguarda i principali studi sulla risonanza magnetica, un certo interesse è stato rivolto al possibile ruolo di questo approccio per definire la diagnosi dell'endocardite. In particolare un'analisi italiana ha mostrato che la sensibilità della risonanza magnetica varia con la presentazione clinica della miocardite: è superiore per la miocardite infart-like e bassa per la cardiomiopatia e per il pattern aritmico.

Video di approfondimento sono disponibili sul portale www.mdwebtv.it, visualizzabili anche con smartphone/iphone attraverso il presente QR-Code

