



Italian Council
of
Cardiology
Practice

CARDIONEWS

In questo numero

- Lettera del Direttore
- Cardiocirurgia, rianimazione cardio polmonare
- Cardiologia dello sport, valutazione funzionale e riabilitazione
- Emergenze cardiovascolari
- Imaging Cardiovascolare
- Ipertensione Arteriosa
- Nursing cardiovascolare
- Sindromi coronariche acute, scompenso cardiaco
- Quesiti
- News dalle regioni
- Evidence that matters
- Risultati questionario sito

Direttore responsabile

Guido Francesco Guida

Editore

Collegio Federativo di Cardiologia

Board

Giuseppe Antista
Riccardo Asteggiano
Antonella Cecchetto
Calogero Gugliotta
Angelica Moretti
Emilio Nardi
Giuseppina Gabriella Surace
Marcello Traina
Maria Gabriella Vitrano

Carissimi Colleghe e Colleghi,

torniamo anche questa volta, dopo la pausa estiva, a proporvi la nostra newsletter.

L'evento cardiologico che ha dominato nel periodo estivo il panorama cardiologico mondiale è stato il congresso dell'ESC che si è svolto a Barcellona dal 26 al 30 agosto. Presenti 31700 iscritti provenienti da 153 nazioni. Il presidente, Prof. Jeroen Bax, ha



detto "Le malattie cardiovascolari sono, con il 31%, la principale causa di morte in tutto il mondo ed interessano le vite di 17.5 milioni di. Bax ha poi ribadito che l'80% delle MCV è prevenibile e che pertanto bisogna enfatizzare la prevenzione" è stato per questo programmato un evento pubblico sulla salute che ha avuto pienamente successo nonostante un vile attentato terroristico fosse stato perpetrato sulle Ramblas. Durante il congresso sono stati presentati i risultati finali di 20 trial clinici, di 12 registri, gli aggiornamenti di 12 trial clinici, 4515 abstract e le seguenti linee guida di pratica clinica: ESC Guidelines on AMI-STEMI, ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases, ESC Guidelines for the management of valvular heart diseases ed il seguente aggiornamento: Focused Update on Dual Anti-Platelet Therapy.

Sono stati poi presentati i risultati di molti importanti studi, ma se dovessimo menzionarne uno, penso dovremmo considerare il COMPASS trial. Questo è un importante CRT che mostra come una bassa dose di rivaroxaban aggiunta ad una bassa dose di aspirina migliori gli outcome nei pazienti con angina stabile e/o PAD.

Alcuni tra i più importanti studi presentati davvero influenzeranno la pratica clinica e confermeranno altri studi ed osservazioni. Tra questi:

- Il PURE: l'alta assunzione di carboidrati porta ad un peggioramento degli outcome e della mortalità totale e non cardiovascolare, mentre un'alta assunzione di grassi è associata ad un più basso rischio. Questo importante studio ha dimostrato inoltre che perfino un moderato incremento del consumo di frutta, vegetali e legumi come piselli e lenticchie possa abbassare il rischio di malattie cardiovascolari e di morte.
- Il CANTOS: dove IL-1 β inhibitor canakinumab abbassa il rischio di CAD e cancro ai polmoni riducendo l'infiammazione;
- Il CASTLE AF: l'ablazione transcatetere migliora gli outcome nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e fibrillazione atriale;
- Il DETO2X-AMI: l'ossigenoterapia non migliora la sopravvivenza nei pazienti con sintomi di IMA.

Durante il congresso si sono svolte le seguenti cinque sessioni scientifiche che sono state gestite dal Council for Cardiology practice di cui è membro il nostro Collegio Federativo di Cardiologia: An update on cardiovascular prevention, difficult arrhythmology issues in practice, palliative cardiovascular care, clinical challenges in cardiovascular drug therapy ed il Condensed - General Cardiology.

Il congresso ESC è stato poi una enorme occasione sia per l'informazione medica che per quella finanziaria e per i nuovi media. C'è stato un fitto programma anche per la stampa con più di 500 giornalisti accreditati, con molti altri che hanno seguito gli eventi da remoto consentendo all'evento di essere onnipresente e di raggiungere tutto il mondo.

Il Prof. Kristensen, analizzando la partecipazione agli eventi, ha poi detto che le Hot Line LBCTs per il CANTOS ed il COMPASS sono stati gli argomenti di principale interesse per tutti. Ma, tra tutte, le sessioni più seguite sono state quelle sullo stile di vita e sulla prevenzione.

Escludendo quindi le HOT line, gli interventi più seguiti quest'anno sono stati:

- Dietary fats - Limiting total fat consumption is unlikely to improve health in populations -
- Nutrition Reassessing the benefits of plant-based eating -
- Coffee Consumption Higher coffee consumption is associated with a lower risk of death -
- Breast cancer - Women with high cholesterol have significantly lower rates of breast cancer and improved mortality -
- Chocolate and Olive Oil - Dark chocolate enriched with extra virgin olive oil is associated with an improved cardiovascular risk profile -

Insieme al congresso si è anche tenuta a Barcellona una tre giorni sulla salute pubblica dal titolo: "Ciutat Cardiosaludable".

Attraverso questi eventi interattivi l'ESC ha voluto così onorare Barcellona che si trovava al suo sesto congresso ESC in 25 anni.

Il congresso è così divenuto anche un grande evento per adulti, teenager, famiglie e ragazzi che ha consentito di associare momenti di spensieratezza con momenti educativi sulle malattie cardiovascolari (sugar levels, blood pressure, use of portable defibrillators, nutrition workshops...). Nel corso delle manifestazioni pubbliche si è realizzato anche l'arrivo dei ciclisti della Swiss Society of Cardiology biker che ogni anno partono dalla Svizzera in bicicletta per raggiungere la nuova sede itinerante del congresso ESC.

Tornando agli eventi di casa nostra comunichiamo ai nostri lettori che il 12 settembre scorso si è svolto il primo incontro per il rinnovo contrattuale del personale dei livelli del Servizio sanitario nazionale. Nell'occasione il Presidente dell'Aran Sergio Gasperini avrebbe illustrato le linee fondamentali dello specifico Atto di indirizzo che dovrà essere funzionale a facilitare, anche con la partecipazione dei lavoratori, dei professionisti e delle loro rappresentanze, l'evoluzione dell'organizzazione del lavoro in sanità che si auspica divenga particolarmente dinamica ed innovativa. Iniziando dalla nuova e più congeniale riaggregazione dei profili nelle nuove aree sanitaria, sociosanitaria, amministrazione dei fattori produttivi e tecnico-ambientale, più aderenti al moderno concetto di salute indicato dall'Oms.

In questo quadro rientrano le nuove tipologie di incarichi non solo organizzativi e gestionali ma anche professionali prevedendo sia il professionista esperto che quello specialista.

I lavori saranno articolati nei seguenti tavoli tematici: il primo sulle nuove aree, classificazione e sistema degli incarichi; il secondo sui fondi contrattuali; e, a seguire, sul problema dell'orario di lavoro. Si auspica che, alla fine dei lavori, con alcune leggi dedicate si possa migliorare lo stato di salute del SSN che purtroppo attualmente versa in condizioni abbastanza precarie sia per deficit di fondi economici che per carenze gestionali e normative.

Segnalo infine a quei colleghi, soprattutto giovani, che sono interessati a fare esperienze di lavoro in UK: BMJ Careers Fair takes place on 20-21 October. at the Business Design Centre in Islington, London. Whatever your grade and specialty, the Fair has a lot to offer.

A tutti buona lettura

Guido Francesco Guida

CARDIOPATIA ISCHEMICA CRONICA, ELETTROCARDIOGRAFIA

Alfredo Monteverde*

Giuseppe Antista

*Dirigente medico UOC Geriatria, AUO Policlinico Palermo Specialista
in geriatria, Monreale



Prevalenza e fattori predittivi delle apnee notturne in pazienti con cardiopatia ischemica cronica: uno studio trasversale

La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) è sempre più considerata con impatto importante nella prognosi dei pazienti affetti da cardiopatia ischemica cronica; tuttavia, i sintomi non sono facilmente identificabili e circa l'80% dei pazienti rimane non diagnosticato. Questo studio ha investigato sulla prevalenza e fattori predittivi di OSAS che possono contribuire ad aumentare la consapevolezza e a facilitare la diagnosi di OSAS nei pazienti con coronaropatia stabile.

Sono stati reclutati 772 pazienti con malattia coronarica clinicamente stabili, OSAS non trattata e in questi è stata effettuata polisonnografia. I pazienti erano prevalentemente maschi (76%), con un'età media di 58 anni (range 32-81). Tutti i soggetti hanno completato la scala di sonnolenza di Epworth (ESS). La frequenza di tutte le apnee e delle ipopnee e una contemporanea desaturazione dell'ossigeno al 3% sono valutate tramite l'indice apnea-ipopnea (AHI). L'OSAS è stata definita lieve-moderata se l'indice AHI era $\geq 5/h$, moderata-severa se l'indice AHI era $\geq 15/h$.

I valori di AHI sono risultati in un range normale o solo lievemente aumentati. La mediana è stata 3,4; il 39% dei pazienti aveva una condizione di OSAS non riconosciuta tra lieve e severa (moderata-severa nel 14%). Questi pazienti non mostravano sonnolenza e il punteggio cut-off per il rischio correlato per sonnolenza quotidiana eccessiva era più basso di quello della scala ufficiale ESS.

In conclusione, ipertensione arteriosa, età, genere maschile, obesità, un punteggio di ESS $\geq 6/h$ e una frazione di eiezione del ventricolo sinistro $\leq$ del 45% risultarono i migliori predittori di OSAS da lieve a severa, mentre il genere maschile, l'età tra 50 e 70 anni e, principalmente, la presenza di obesità ma non l'ipertensione arteriosa risultarono predittori clinici per OSAS moderata-severa. Inoltre l'associazione tra OSAS da lieve a moderata e obesità non fu evidente nelle donne. OSAS è una comorbilità prevalente nei pazienti con CAD stabile specialmente nella sua forma lieve/asintomatica. Gli autori suggeriscono che OSAS dovrebbe essere considerata nei protocolli di prevenzione secondaria per cardiopatia ischemica cronica.

Alonderis A. et al. Prevalence and predictors of sleep apnea in patients with stable coronary artery disease: a cross-sectional study. Ther Clin Risk Manag. 2017 Aug 18;13:1031-1042.

Link: <https://www.dovepress.com/prevalence-and-predictors-of-sleep-apnea-in-patients-with-stable-coron-peer-reviewed-fulltext-article-TCRM>

Statine nell'angina stabile

L'angina stabile è una malattia debilitante e progressiva causata dal restringimento delle arterie coronarie, che a sua volta influenza la perfusione cardiaca. Le statine hanno un ruolo ben riconosciuto nel modificare la sintomatologia e la progressione della malattia, non soltanto attraverso la riduzione dei livelli di lipidi ematici, ma anche attraverso gli effetti pleiotropici.

Gli autori hanno voluto valutare l'effetto delle statine nella cardiopatia ischemica cronica. E' stata condotta una review sistematica della letteratura per tutti gli studi che esaminano i possibili effetti delle statine nell'angina pectoris stabile.

Le statine hanno dimostrato di possedere la capacità di modificare favorevolmente sia i markers biochimici (stress ossidativo, marcatori/fattori infiammatori e coagulanti) sia i sintomi della malattia. Questi effetti sono stati dimostrati in vitro, ex vivo e in vivo in animali e negli esseri umani, indipendentemente dagli effetti di riduzione dei livelli di lipidi circolanti.

In conclusione le statine, con il loro ottimo profilo di sicurezza e l'evidenza di efficacia, risultano essere una parte essenziale dell'armamentario terapeutico contro la malattia aterosclerotica.

Ioannou A et al. Statins in Stable Angina Pectoris. Curr Pharm Des. 2017 Aug 28. Link:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28847306>

IMAGING CARDIOVASCOLARE

Antonella Cecchetto, Dirigente Medico

Ospedale Classificato Equiparato Sacro Cuore – Don Calabria – Presidio
Ospedaliero Accreditato – Regione Veneto



1. L'affidabilità della determinazione della frazione di eiezione con l'ecocardiografia 3D nel monitoraggio della cardiotossicità in pazienti con tumore al seno.

La cardiotossicità, effetto avverso della chemioterapia, richiede un monitoraggio ecocardiografico. La riduzione della frazione di eiezione provoca la riduzione o l'interruzione della terapia. Lo scopo di questo studio è di valutare come la variabilità della frazione di eiezione stimata con l'ecocardiografia tridimensionale può influenzare il riconoscimento della cardiotossicità. 181 pazienti con cancro al seno trattati con antracicline e trastuzumab sono stati analizzati. La frazione di eiezione era determinata con due diversi software. Global longitudinal strain (GLS) è stata valutata in 64 pazienti. La variabilità della frazione di eiezione è risultata tale da determinare in modo inaccurato gli effetti avversi della chemioterapia. COMMENTO seguendo la definizione clinica di cardiotossicità, la variabilità della frazione di eiezione attraverso l'ecocardiografia tridimensionale potrebbe essere un fattore confondente nella diagnosi di cardiotossicità e differenti software non devono essere usati in modo interscambiabile. Il GLS conferma il suo valore predittivo.

C Lorenzini et all. Reliability of Left Ventricular Ejection Fraction from Three-Dimensional Echocardiography for Cardiotoxicity Onset Detection in Patients with Breast Cancer. [J Am Soc Echocardiogr](#). 2017 Aug 16. pii: S0894-7317(17)30526-6. doi: 10.1016/j.echo.2017.06.025. [Epub ahead of print]

2. Valutazione ecocardiografica e con risonanza magnetica cardiaca nel differenziare i pazienti affetti da scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata, i pazienti ipertesi ed i soggetti di controllo sani.

Lo scopo di questo studio era di investigare l'utilità di un protocollo di imaging che includesse l'ecocardiografia e la RM cardiaca nella diagnosi differenziale tra cardiopatia ipertensiva e scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata. Sono stati analizzati 112 pazienti con scompenso a frazione di eiezione preservata e 22 con ipertensione. Tutti sono stati sottoposti a test cardiopolmonare, esami ematochimici, ecocardiogramma con analisi speckle-tracking e risonanza magnetica con T1 mapping. Il GLS (global longitudinal strain) e l'ECV (volume extracellulare) alla RM furono le uniche variabili in grado di stratificare indipendentemente i gruppi di pazienti. Nello specifico ECV è risultato il miglior marker discriminatorio dello scompenso a frazione di eiezione preservata e potrebbe essere usato come end point surrogato per gli studi relativi alle terapie.

IR Mordì JACC Cardiovasc Imaging. 2017 Aug 11. pii: S1936-878X (17)30617-4. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.05.022. [Epub ahead of print]

3. Cosa aggiunge l'ecocardiografia 3D alla ecocardiografia 2D nella valutazione dell'insufficienza mitralica.

Lo scopo di questa review è elucidare il valore aggiunto dell'ecocardiografia 3D rispetto all'ecografia standard nella determinazione dell'insufficienza mitralica. L'ecocardiografia 3D fornisce informazioni chiave sull'eziologia (degenerativa vs secondaria), meccanismi, severità attraverso la misura dell'EROA 3D e del volume di rigurgito, la riparabilità e valutazione prima e durante le procedure transcateretere. COMMENTO: l'ecocardiografia 3D è un metodo promettente per lo studio dell'insufficienza mitralica a scopo clinico e di ricerca.

BP Halliday et al What Does 3D Echocardiography Add to 2D Echocardiography in the Assessment of Mitral Regurgitation? Echocardiography First Online: 24 August 2017

NURSING CARDIOVASCOLARE

Calogero Gugliotta

Coordinatore infermieristico Modulo Dipartimentale n. 6, ASP Palermo
Laurea Magistrale in Scienze Infermieristiche ed Ostetriche



Seguendo quanto pubblicato nei precedenti articoli, di seguito mi preme sottolineare l'importanza dell'attività ambulatoriale infermieristica, prendendo spunto da quanto pubblicato sul sito <https://www.nurse24.it/specializzazioni/area-clinica/infermiere-cardiologia-uno-specialista-a-tutto-tondo.html> a cui potete attingere per ulteriori approfondimenti.

Infermiere in ambulatorio cardiologico

L'inserimento all'interno dell'ambulatorio di cardiologia avviene sempre in affiancamento a personale esperto ed è di durata variabile a seconda del tipo di attività specifiche che si svolgono. L'infermiere ambulatoriale, come attività principali, gestisce i contatti con i pazienti afferenti all'ambulatorio (attività di front office), pianifica l'attività di ambulatori specialistici (scompenso cardiaco, divisionale, controlli PM), pianifica e gestisce le richieste di attività diagnostiche afferenti all'ambulatorio (ecocardiografia, test da sforzo, ECG Holter).

In ambito ambulatoriale l'assistenza infermieristica è incentrata sull'aspetto educativo del paziente e sulle capacità relazionali e collaborative con i medici.

Infatti in molte delle attività svolte è necessaria una stretta collaborazione con la figura del medico affinché l'esame sia il più attendibile possibile. Ne sono chiari esempi:

- il test da sforzo, dove l'infermiere assiste il paziente durante l'esercizio in pedana (o sul cicloergometro) e rileva i valori pressori durante l'esame;
- l'ecocardiografia transesofagea, procedura invasiva dove il paziente viene blandamente sedato e l'infermiere collabora con il medico all'esecuzione dell'esame;
- il controllo pacemaker, dove l'infermiere, se adeguatamente formato, può effettuare l'interrogazione del dispositivo in completa autonomia;
- l'applicazione dell'Ecg secondo Holter che l'infermiere effettua in autonomia e della quale è responsabile.

Andiamo a vedere alcuni aspetti legati all'efficienza cardiovascolare, potete approfondire l'argomento scaricando l'opuscolo di riferimento collegandovi al sito <http://www.iltuoinfermiere.it/img/upload/editor/1481901548Capacit-aerobica.pdf>

L'efficienza cardiovascolare

L'allenamento della resistenza aerobica coinvolge adattamenti cardiovascolari, muscolari e ormonali. L'efficienza cardiovascolare (definita anche come resistenza aerobica, o capacità aerobica) è una condizione essenziale per il buon funzionamento del nostro corpo durante gli esercizi fisici. È una condizione in cui l'apparato cardiovascolare e respiratorio lavorano in sinergia per assicurare un adeguato rifornimento di ossigeno ai nostri muscolari: è il caso della corsa e del nuoto di media e lunga durata, del canottaggio e del ciclismo.

Capacità aerobica e capacità lavorativa

L'efficienza cardiovascolare è di solito presa in considerazione solo per le attività sportive, L'efficienza cardiovascolare è una delle cinque capacità del fitness ed è di fondamentale importanza durante tutti gli esercizi in cui si utilizzano, in modo ritmico e prolungato, i grandi gruppi muscolari caldi di prestazione; tessuti, in particolare quando compiamo un esercizio fisico. Possedere un alto livello di resistenza aerobica ci permette di continuare la nostra performance fisica per un periodo prolungato senza grandi ma il corpo domanda ossigeno sia per le attività di tipo ricreativo che lavorativo.

Buona lettura

EMERGENZE CARDIOVASCOLARI

Angelica Moretti

Dirigente Medico Medicina di Urgenza Universitaria AOUP – Pisa



Rivaroxaban associato o meno alla aspirina nella malattia cardiovascolare stabile.

In questo lavoro è stato valutato se la terapia con rivaroxaban da solo o in combinazione alla aspirina sia più efficace rispetto alla sola aspirina nella prevenzione secondaria cardiovascolare.

Con un disegno in doppio-cieco sono stati arruolati 27395 pazienti con malattia vascolare aterosclerotica stabile, trattati con rivaroxaban (2.5 mg bid) associato alla cardioaspirina oppure pazienti trattati solo con rivaroxaban (5 mg bid) o solo con aspirina (100 mg al giorno).

L'outcome primario era rappresentato da morte cardiovascolare, ictus o infarto miocardico.

Lo studio ha dimostrato che nel gruppo trattato con l'associazione di rivaroxaban ed aspirina il rischio di eventi cardiovascolari maggiori era significativamente inferiore ai gruppi trattati con rivaroxaban e con aspirina singolarmente, ma il rischio di sanguinamenti maggiori era significativamente maggiore. Inoltre, il rischio di eventi cardiovascolari maggiori non era significativamente ridotto nel gruppo trattato con rivaroxaban da solo rispetto al gruppo trattato con la sola aspirina, mentre rimaneva significativamente più elevato il rischio di sanguinamento maggiore.

Eikelboom JW et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. NEJM (2017).

<https://doi:10.1056/nejmoa1709118>

Caratteristiche emodinamiche dei pazienti con sospetto ictus afferenti al dipartimento di emergenza.

Lo scopo di questo studio è stato quello di identificare le caratteristiche emodinamiche basali dei pazienti con sospetto ictus nel Dipartimento di Emergenza

Sono stati arruolati i pazienti che accedevano al Dipartimento di Emergenza con sintomi e segni di ictus insorti entro le 12 ore.

I parametri emodinamici valutati in modo non invasivo erano rappresentati dall'indice cardiaco (CI) e dall'indice delle resistenze vascolari periferiche (SVRI) ed i pazienti (n=72) suddivisi in tre gruppi: basso CI ed alto SVRI (n=11), basso-normale CI ed alto SVRI (n=35) ed infine normale CI e normale SVRI (n=26). Durante il periodo di monitoraggio emodinamico nessun paziente ha ricevuto terapia trombolitica e solo una piccola parte (<20%) è stato trattato con terapia antiipertensiva o liquidi.

I pazienti con TIA sono risultati avere un CI inferiore rispetto ai pazienti con ictus ischemico od emorragico.

Questi risultati suggeriscono che la classificazione precoce in diversi "fenotipi emodinamici" utilizzando indici non invasivi (CI e SVRI) potrebbe essere utile per diagnosi precoce, gestione e valutazione della prognosi nei pazienti che giungono in Dipartimento di Emergenza con diagnosi di sospetto ictus.

Miller JB et al. Hemodynamic characteristics of suspected stroke in the emergency department. American Journal of Emergency Medicine, 2017; in stampa.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2017.08.017>

IPERTENSIONE ARTERIOSA

Emilio Nardi

Professore associato di Medicina Interna – Università di Palermo



La "polipillola" in prevenzione cardiovascolare: evidenze, limiti e prospettive.

I farmaci antiipertensivi, gli ipolipemizzanti e gli antiaggreganti sono tutti trattamenti che riducono in modo sostanziale il rischio cardiovascolare, sia in prevenzione secondaria che primaria. Tuttavia, nel mondo reale, il contributo di questi farmaci in chiave preventiva è nettamente inferiore rispetto a quanto evidenziato dai vari trials, a causa di una scarsa aderenza al trattamento.

Questo interessante articolo (position-paper della European Society of Hypertension) analizza pro e contro in relazione all'utilizzo della "polipillola" che attualmente appare uno dei pochi rimedi utili al fine di migliorare l'aderenza al trattamento. E' evidente (e dimostrato) che un trattamento semplificato comporta risultati favorevoli sull'aderenza e, ci si aspetta dai trials in corso, una sostanziale riduzione del rischio cardiovascolare. I problemi maggiori, che tuttavia sembrano risolti, riguardano l'interazione tra diversi farmaci somministrati in un'unica compressa, l'assorbimento, la farmaco-cinetica e gli effetti collaterali. Attualmente l'unico problema non risolto è proprio quest'ultimo, poiché la polipillola renderebbe più complessa l'individuazione del farmaco responsabile, soprattutto nelle reazioni avverse di natura allergica. Nella tabella seguente vengono considerate le condizioni cliniche in cui potrebbe essere considerato l'uso della polipillola in prevenzione secondaria:

TABLE 2. Clinical situations in which use of the polypill for secondary prevention of cardiovascular disease may be considered

Patients not adherent to one or more components of drug therapy recommended for secondary cardiovascular prevention
Patients with blood pressure or low-density lipoprotein cholesterol not at the recommended target with free drug administration who have a suspected low adherence to treatment
Patients with adequate control of BP and lipid profile with free antihypertensive and lipid lowering drug administration (substitution strategy)

Nella tabella seguente vengono poste alcune domande sull'ottimale composizione di una polipillola:

TABLE 3. Optimal composition of a polypill – questions

Less or more potent drugs
Lower or higher drug doses
Two or three antihypertensive drugs
Should aspirin be a regular component?
Should antidiabetic agents be included?
Other components: drugs, vitamins?

Il problema rimane aperto in attesa di alcuni trials in corso; tuttavia, non sottovalutando alcuni rilevanti problemi legati anche ai dosaggi delle varie molecole, tale opzione terapeutica attualmente appare come una delle poche vie da percorrere al fine di ottenere una efficace riduzione del rischio cardiovascolare.

Articolo recensito:

Coca A et al: The polypill in cardiovascular prevention: evidence, limitations and perspective-position paper of the European Society of Hypertension

J Hypertens (2017); 35 (1): 1-8.

DOI:10.1097/HJH.0000000000001390

CARDIOCHIRURGIA, RIANIMAZIONE CARDIOPOLMONARE

Giuseppina Gabriella Surace

Cardio-chirurgia AOC Federico II, Dip. Cardiocirurgia Adulti e pediatrica, Napoli

**Trattamento endovascolare con protesi fenestrate e branched per aneurismi complessi dell'aorta discendente**

Introduzione. Nonostante la chirurgia endovascolare abbia rivoluzionato il trattamento delle patologie aortiche, gli aneurismi complessi a carico dell'aorta addominale o toracoaddominale rimangono ancora un'indicazione per la chirurgia convenzionale, quest'ultima notevolmente invasiva e gravata da un'elevata mortalità e morbidità. L'evoluzione delle tecniche endovascolari ha portato all'introduzione di protesi fenestrate e branched che possono essere posizionate in corrispondenza delle arterie viscerali senza alterarne il flusso e quindi la perfusione degli organi rispettivamente irrorati.

Metodi. Dal novembre 2010 al marzo 2016, 100 pazienti sono stati sottoposti a chirurgia endovascolare mediante l'impianto di protesi fenestrate e branched. Tutti i pazienti presentavano aneurismi complessi dell'aorta addominale o toracoaddominale e alto rischio chirurgico.

Risultati. Il follow-up a 30 giorni ha mostrato: mortalità del 3%, occlusione arteriosa nel 6% dei pazienti, insufficienza renale e dialisi nel 5%, 8% di complicanze nei siti di accesso, 1% paraparesi, 1% ischemia intestinale, endoleak di tipo I o tipo III nel 10% dei casi. Il follow-up ad 1 anno ha evidenziato una sopravvivenza del 87%, pervietà del 92%, libertà da endoleak del 97%.

Discussione. I risultati di questo studio sono incoraggianti e dimostrano che le nuove tecnologie endovascolari rappresentano un'alternativa alla chirurgia "open" anche per il trattamento di aneurismi complessi dell'aorta addominale o toracoaddominale.

A. Schanzer et al. Outcomes of fenestrated and branched endovascular repair of complex abdominal and thoracoabdominal aortic aneurysms. J Vasc Surg 2017; 66:687-94

[http://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214\(17\)30101-5/fulltext](http://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214(17)30101-5/fulltext)

Bioprotesi aortiche con un innovativo tessuto anti-calcificazione per combattere il deterioramento strutturale

Introduzione. Le bioprotesi aortiche di pericardio bovino sono protesi durature e con un'ottima performance emodinamica. Dopo periodi temporali variabili, la calcificazione dei lembi valvolari protesici rappresenta il motivo principale del loro malfunzionamento. Nei pazienti giovani questo processo è amplificato, aumentando il rischio di deterioramento e quindi la necessità di un reintervento. In questo studio è stata indagata la durata e la performance della protesi Carpentier-Edwards PERIMOUNT™ Magna Ease™ con il tessuto RESILIA di pericardio bovino. Quest'ultimo presenta una nuova tecnologia anti-calcificazione che consiste nel bloccare i residui di aldeide, noti per la loro capacità di legarsi al calcio, e conservazione della valvola in una soluzione con glicerolo, invece del tradizionale glutaraldeide.

Metodi. Il trial COMMENCE è uno studio prospettico, non randomizzato, multicentrico, che ha valutato la bioprotesi aortica Carpentier-Edwards PERIMOUNT™ Magna Ease™ con il tessuto RESILIA (modello 11000A). Nello studio sono stati arruolati 689 pazienti affetti da patologia valvolare aortica sintomatica e sottoposti a sostituzione della valvola aortica.

Risultati. Il follow-up a 30 giorni ha evidenziato una mortalità del 1.2% (0.4% valvola-correlata), la necessità di reintervento nel 0.1% dei casi, stroke 1.6%, sanguinamento 0.9%, severo leak paravalvolare 0.1%, necessità di impianto di PMK nel 4.7% (0.2% valvola-correlato). Nessun caso di endocardite o necessità di espanto della valvola. Il follow-up ad 1 anno e a 2 anni ha evidenziato una libertà da tutte le cause di morte rispettivamente del 97.6% e 94.3%, da tromboembolismo del 96.5% e 94.5%, da leak paravalvolare severo del 99.7%. Nessun caso di deterioramento strutturale, disfunzione, trombosi della valvola o emolisi valvola correlata.

Conclusioni. I dati dimostrano la sicurezza ed efficacia della bioprotesi con il nuovo tessuto anti-calcificazione RESILIA, candidandosi come una valida opzione soprattutto per i pazienti giovani. J.D. Puskas et al. The COMMENCE trial: 2-year outcomes with an aortic bioprosthesis with RESILIA tissue. Eur J Cardiothorac Surg 52 (2017) 432–439.
<https://academic.oup.com/ejcts/article-abstract/52/3/432/3866460/The-COMMENCE-trial-2-year-outcomes-with-an-aortic?redirectedFrom=fulltext>

CARDIOLOGIA DELLO SPORT, VALUTAZIONE FUNZIONALE E
RIABILITAZIONE

Marcello Traina

Prof. Ordinario Scienze Motorie Università Studi Palermo – Coordinatore del laboratorio di valutazione funzionale “DISMOT” dell’Università di Palermo



Predittori clinici di un miglioramento non ottimale della capacità di esercizio (CE) dopo riabilitazione cardiologica (RC).

Materiale: lo studio deriva da un’analisi retrospettiva di tutti i pazienti (pz) che sono stati inseriti in un programma di RC nel Dipartimento di Malattie Cardiovascolari della Mayo Clinic Florida dal febbraio 2003 al settembre 2014. Sono stati inclusi nello studio 541 pz su un totale di 665 pz per l’esclusione dei pazienti dopo trapianto cardiaco [158 (29%) dopo bypass aorto-coronarico, 128 (24%) dopo infarto miocardico, 84 (16%) dopo PCI, 73 (13%) con angina stabile, 54 (10%) dopo chirurgia valvolare, 44 (8%) per altre indicazioni].

Metodi: per valutare la CE è stato utilizzato il test del cammino di 6 minuti (6MWT) ed in particolare la distanza percorsa al 6MWT (6MWD) in metri (m). Il 6MWT è stato eseguito, utilizzando le linee guida della ATS (ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:111e117), prima della RC (pre-RC) e dopo RC (post-RC). Il protocollo di RC prevedeva l’esecuzione di un esercizio aerobico della durata di 30 minuti con un range di frequenza cardiaca (FC) target (da 20 a 30 bpm al di sopra della FC di base o 70-80% della FC di riserva, e 30 minuti di esercizi contro resistenza della parte superiore ed inferiore del corpo tre volte alla settimana per 4-12 settimane. Inoltre venivano fornite istruzioni su esercizi fisici da svolgere a domicilio per un tempo da 30 a 60 minuti nei giorni in cui non veniva eseguita la RC. I pz ricevevano, inoltre, informazioni in 5 lezioni di 15 minuti su i fattori di rischio CV e gli effetti delle loro modificazioni sulla cardiopatia ischemica, e 4 lezioni di 45 minuti (1 per settimana) sui consigli dietetici. I predittori utilizzati nel modello statistico per predire la CE (6MWD) dopo CR sono stati l’età, il sesso, la CE di base, le indicazioni alla CR, l’indice di massa corporea IMC), la pressione arteriosa sistolica a riposo, i valori di trigliceridi e colesterolo-LDL, l’uso di farmaci ipolipemizzanti e gli effetti di questi sul colesterolo-LDL.

Risultati: La 6MWD pre-RC era di 390 m (range da 52 a 658 m) e post-RC era di 473 m (range da 130 a 743 m). Nel 92% dei pz è stato dimostrato un aumento della 6MWD post-RC (≥ 120 m in 124 pz (25%); 83 m in 249 pz (50%), e 45 m in 373 pz (75%)). I pz in cui veniva dimostrato un aumento inferiore al 25%, 50% e 75% della 6MWD pre-CR erano rispettivamente 229 (42%), 60 (11%) e 23 (4%). Nello studio è stata dimostrata l’eccellente validità del modello di predizione della 6MWD post-RC ($R^2 = 0.70$). Inoltre, mediante regressione lineare multivariata, utilizzando le variabili età, sesso, indicazioni alla CR, effetti della CR sulla 6MWD [incremento tra il 25°-75° percentile dei valori rilevati 96.0 m (intervallo di confidenza al 95% - IC: 89.1, 102.9)], effetti della riduzione (99 vs. 61 mg/dl) del colesterolo-LDL senza trattamento ipolipemizzante

[riduzione di 21,0 m (IC: -40.1, -1.9)], effetti del trattamento ipolipemizzante [riduzione di 4.6 m (-20.5, 11.4)], è stato sviluppato un nomogramma per predire la 6MWD post-RC.

Commento personale: lo studio indica che una minore CE pre-RC, l'età avanzata, l'indicazione a RC dopo PCI, minori livelli di colesterolo-LDL in terapia ipolipemizzante o elevati livelli di colesterolo-LDL senza terapia ipolipemizzante pre-RC, il sesso femminile, maggiori livelli di IMC e trigliceridi erano predittivi di un minore miglioramento della CE post-RC, per cui in questi casi bisogna personalizzare la RC per ottenere migliori risultati. Il nomogramma proposto permette, utilizzando poche variabili di predire la 6MWD post-RC per ottimizzare il programma di CR. Da confermare è il dato della possibile interazione della riduzione dei valori di colesterolo-LDL con il trattamento ipolipemizzante e la riduzione della CE post-RC.

Articolo recensito: Predictors of Suboptimal Gain in Exercise Capacity After Cardiac Rehabilitation. Bargehr J. e coll. Am J Cardiol 2017;119:687-691).

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.08.005>

SINDROMI CORONARICHE ACUTE, SCOMPENSO CARDIACO

Maria Gabriella Vitrano

Dirigente medico, responsabile reparto degenza donne, UOC Cardiologia Ospedale Ingrassia, ASP Palermo



Studio RE-Circuit (Randomised Evaluation of dabigatran etexilate Compared to warfarin in pulmonary vein ablation: assessment of different peri-procedural anticoagulation strategies) New England Journal of Medicine 66° Congresso dell'American College of Cardiology

L'obiettivo dello studio è stato quello di investigare la sicurezza e l'efficacia di una terapia continuativa e ininterrotta con Dabigatran verso Warfarin per il trattamento anticoagulante periprocedurale di pazienti sottoposti ad ablazione transcateretere della fibrillazione atriale. (200 mila ablazioni di fibrillazione atriale/anno). Nello studio RE-Circuit, condotto con disegno PROBE (prospettico, randomizzato, aperto e con aggiudicazione degli eventi in cieco) sono stati arruolati 704 pazienti, in 104 istituzioni di 11 nazioni in tutto il mondo. Il disegno dello studio prevedeva che pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, parossistica o persistente, venissero randomizzati a ricevere o Dabigatran 150mg per due volte al dì o Warfarin con INR da mantenere tra 2 e 3, iniziando da 4 ad 8 settimane prima della già programmata ablazione transcateretere della FA, procedura condotta in corso di terapia anticoagulante ininterrotta. La terapia veniva protratta per altre 8 settimane dopo l'ablazione. L'end-point primario dello studio era rappresentato dall'incidenza di eventi emorragici maggiori nelle 8 settimane post-ablazione. Gli end-point secondari erano rappresentati dall'incidenza di eventi tromboembolici e da sanguinamenti minori. I risultati dello studio hanno mostrato un numero significativamente inferiore di eventi emorragici occorsi nel braccio trattato ininterrottamente con Dabigatran rispetto a quelli riscontrati fra i pazienti trattati con Warfarin. Ciò rappresenta una significativa riduzione del rischio emorragico pari al 5.3% in termini assoluti e al 77% in termini relativi. Da segnalare che il valore di INR era simile tra coloro che erano o non erano incorsi in eventi emorragici e che la grande maggioranza di questi eventi, come atteso, era avvenuta all'interno delle prime 24 ore successive alla procedura di ablazione. La complicanza del tamponamento cardiaco era stata riscontrata in un solo paziente trattato con Dabigatran contro i 6 trattati con Warfarin. Allo stesso modo, nessun paziente in trattamento con Dabigatran era incorso in ematomi di gamba (sito di accesso procedurale) contro gli 8 pazienti trattati con Warfarin. Di particolare importanza anche il fatto che non sia mai stato

necessario, per tutta la durata del trial, all'utilizzo di Idarucizumab. Analizzando gli end-point secondari, lo studio ha documentato una incidenza non dissimile di eventi emorragici minori e di eventi tromboembolici tra i due trattamenti ma, molto verosimilmente, lo studio era sotto-dimensionato per arrivare a documentare una tale differenza. In conclusione, i risultati dello studio RE-Circuit hanno documentato che condurre una procedura di ablazione della FA in corso di terapia ininterrotta con Dabigatran, seppur al dosaggio "elevato" di 150mg per due volte al dì, si rivela essere un comportamento migliore e più sicuro rispetto a farlo in corso di terapia anticoagulante tradizionale con Warfarin. Tale riduzione di sanguinamenti è particolarmente sensibile, pari al 5.3% in termini assoluti e al 77% di riduzione in termini relativi.

FOURIER Outcomes Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk)

pubblicato su New England Journal of Medicine ha dimostrato che evolocumab, inibitore del PCSK9, riduce significativamente il rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti con malattia aterosclerotica. Evolocumab ha ridotto del 15% l'end point composito di infarto, ictus, ospedalizzazione per peggioramento dell'angina, rivascolarizzazione o morte cardiovascolare rispetto al placebo durante un follow up medio di 26 mesi. Inoltre è stata evidenziata una riduzione del 20% degli end point secondari quali morte cardiovascolare, infarto miocardico e ictus cerebrali dopo il primo anno di trattamento. Il trial ha arruolato 27.564 pazienti affetti da malattie cardio- cerebrovascolari o arteriopatia periferica sintomatica che già assumevano statine e avevano un C-LDL ≥ 70 mg/dL o C-non-HDL ≥ 100 mg/dL e trigliceridi ≤ 400 mg/dL. I pazienti, di età compresa tra i 40 e gli 85 anni, sono stati randomizzati a evolocumab o placebo e seguiti fino al riscontro di 1.630 end point primari (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus, ospedalizzazione per angina instabile o rivascolarizzazione coronarica). La frequenza di somministrazione della terapia è stata scelta dal paziente: evolocumab 140 mg ogni 2 settimane oppure evolocumab 420 mg una volta al mese. I pazienti arruolati avevano una età media di 62 anni, per il 75% erano di sesso maschile e per l'85% erano di etnia caucasica (12,5% asiatici, 2,5% afro-americani). Per quanto riguarda la terapia, il 69,2% assumeva statine ad alta intensità e il 5,1% assumeva ezetimibe. Al termine dello studio (interrotto per dati significativamente positivi nel gruppo trattamento), nei pazienti trattati con evolocumab, la colesterolemia LDL è stata ridotta del 59% (da 92 a 30 mg/dL), L'end point primario si è verificato nel 14,6% del gruppo placebo e nel 12,6% del gruppo evolocumab, che si traduce in una riduzione del 15% (Figura 1). Il composito di infarto, ictus o morte cardiovascolare si è verificato nel 7,4% del gruppo placebo ed è stato ridotto del 20%, verificandosi nel 5,9%, nel gruppo evolocumab. Vi è stata una riduzione statisticamente significativa del 27% sull'infarto miocardico e una riduzione del 21% sull'ictus cerebrali. I dati hanno anche mostrato un maggiore

vantaggio nel tempo: l'end point secondario è stato significativamente ridotto del 16% nel primo anno e del 25% oltre il primo anno (Figura 2).

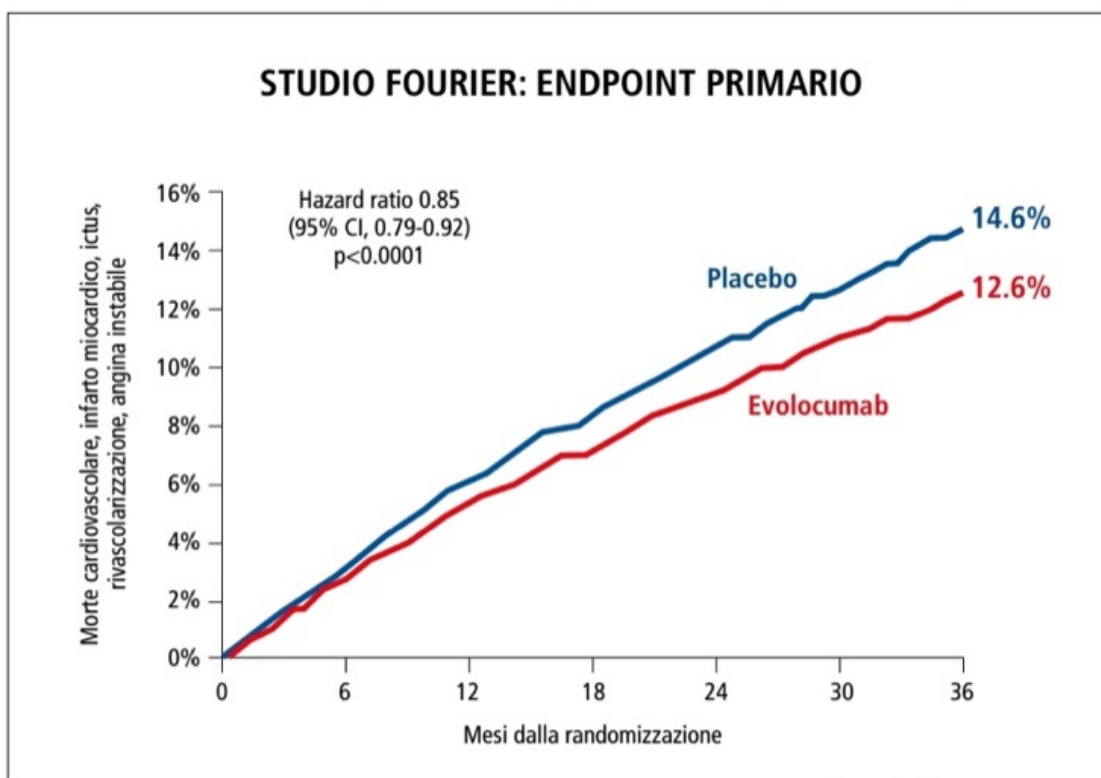


Figura 1.

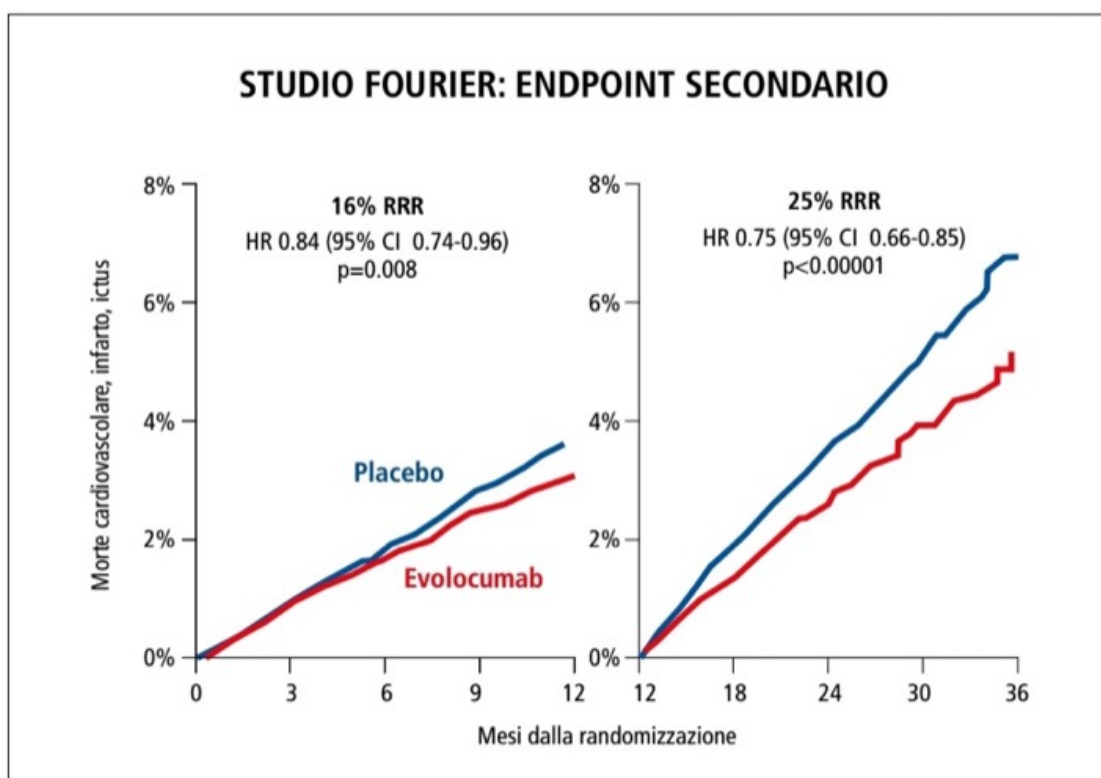


Figura 2.

I ricercatori hanno visto anche se i pazienti trattati con evolocumab hanno generato una risposta immunitaria indesiderata al trattamento: solo lo 0,3% ha sviluppato anticorpi che potrebbero legare evolocumab e nessuno ha interferito con il farmaco.

ORION-1 trial che ha dimostrato come l'inclisiran riduca significativamente i livelli di colesterolo LDL e di PCSK9 nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare, che hanno elevati livelli di colesterolo LDL. Partendo dal presupposto che in uno studio precedente, una singola iniezione di inclisiran (farmaco a lunga durata d'azione che inibisce il PCSK9 interferendo con la sintesi del mRNA specifico), ha ridotto il colesterolo LDL per oltre 84 giorni in volontari sani, i ricercatori coordinati da Kausik K. Ray e Ulf Landmesser dell'Imperial College di Londra hanno condotto uno studio di fase 2, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, somministrando inclisiran mediante iniezione sottocutanea nei pazienti ad alto rischio di malattia cardiovascolare che avevano elevati livelli di colesterolo LDL. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere una singola dose di placebo o 200, 300, o 500 mg di inclisiran o due dosi (ai giorni 1 e 90) di placebo o 100, 200, o 300 mg di inclisiran. L'end point primario era il cambiamento del colesterolo LDL tra il basale e il 180° giorno; Sono stati randomizzati un totale di 501 pazienti. Coloro che hanno ricevuto inclisiran avevano una riduzione dose-dipendente dei livelli di PCSK9 e colesterolo LDL. Al giorno 180, è stata riscontrata una significativa riduzione dei livelli di colesterolo LDL tra il 27,9 e il 41,9% dopo una singola dose di inclisiran e tra il 35,5 e il 52,6% dopo due dosi ($p < 0.001$ per tutti inclisiran vs placebo). Le due dosi da 300 mg di inclisiran hanno prodotto una notevole riduzione dei livelli di colesterolo LDL: il 48% dei pazienti ha presentato un livello di colesterolo LDL inferiore a 50 mg per decilitro (1,3 mmol per litro) al giorno 180. Al giorno 240, i livelli di PCSK9 e colesterolo LDL sono rimasti significativamente inferiori rispetto al basale con tutti i dosaggi di inclisiran. Eventi avversi gravi si sono verificati nel 11% dei pazienti che hanno ricevuto inclisiran e nell'8% dei pazienti che hanno ricevuto placebo. Reazioni allergiche sul sito di iniezione si sono verificate nel 5% dei pazienti trattati con inclisiran.

Quiz Cardiologici

A cura di Giuseppe Antista e Alfredo Monteverde

QUESTIONARIO

1 - Nella insufficienza cardiaca a funzione sistolica preservata, quali sono i dati indicativi della disfunzione diastolica?

- a - Aumentata pressione di riempimento del ventricolo sinistro.
- b - Sovraccarico di volume.
- c - Rallentato rilasciamento.
- d - a+b+c.

(risposta esatta a pag. 25)

2 - Nei pazienti con insufficienza cardiaca a funzione cardiaca preservata, secondo le linee guida ESC 2016 quali sono la classe di raccomandazione e il livello di evidenza per il trattamento, efficace e sicuro, delle comorbidità?

- a - I A
- b - I B
- c - I C
- d - nessuno dei sopra indicati

(risposta esatta a pag. 25)

Evidence that matter**a cura di G. F. Guida**

Raffaele De Caterina - Aspirin in heart failure: don't throw the baby (aspirin) out with the bathwater – Sep 2017 European Journal of Heart Failure

John G.F. Cleland - Does aspirin detract from the benefits of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with heart failure and a reduced left ventricular ejection fraction? Probably! (pages 1086–1088)

DOI: 10.1002/ehf.697 Sep 2017 European Journal of Heart Failure

Claridge R1, Arnold S2, Morrison N1, van Rij AM3. - Measuring abdominal aortic diameters in routine abdominal computed tomography scans and implications for abdominal aortic aneurysm screening. J Vasc Surg. 2017 Jun;65(6):1637-1642. doi: 10.1016/j.jvs.2016.11.044. Epub 2017 Feb 16.

Fiorucci B1, Tsilimparis N2, Rohlfes F2, Wipper S2, Debus ES2, Kölbel T2. Isolated Spontaneous Dissection of the Iliac Arteries: False Lumen Embolization as an Adjunct to Percutaneous Stent Grafting. - Ann Vasc Surg. 2017 Jul; 42:300.e1-300.e5. doi: 10.1016/j.avsg.2017.02.003. Epub 2017 Mar 7.

Omma A, Sandikci SC, Kücüksahin O, et al. Febbre mediterranea familiare: l'omeostasi tiolo/disolfuro può influenzare la risposta a colchicine - J Korean Med Sci 2017;32(10):1588-94.

Placche coronariche non ostruttive alla TC cardiaca: allarmanti o no? - Secondo Rita Redberg dell'università della California non è stato assolutamente dimostrato che morbidità o mortalità cardiovascolari possano essere migliorate mediante l'identificazione di queste placche nei soggetti sani- Society of Cardiovascular Computed Tomography 2017 Annual Scientific Meeting. 8/7/2017

FITCHETT D, BUTLER J, VAN DE BORNE P, ET AL, ON BEHALF OF THE EMPA-REG OUTCOME TRIAL INVESTIGATORS Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME trial EUR HEART J 2017; PUBLISHED ONLINE AHEAD OF PRINT
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/doi/10.1093/eurheartj/ehx511/4096345/Effects-of-empagliflozin-on-risk-for>

SPIERING W, WILLIAMS B, VAN DER HEYDEN J, ET AL., CALM-FIM_EUR INVESTIGATORS - Endovascular baroreflex amplification for resistant hypertension: a safety and proof-of-principle clinical study LANCET. 2017 SEP 1. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32337-1

"The heart attack symptom you've never heard of -- but need to take seriously," says Reader's Digest.

The Shockwave Lithoplasty system left a 27% rate of residual stenosis in moderate to severely calcified arteries below the knee and resulted in one grade B dissection among 20 patients treated in the Disrupt BTK study but no perforations, distal embolization, reflow complications, or abrupt closures. (Mass Device)

At primary care visits by people with hypertension, 66% had blood pressure under control. (National Health Statistics Reports)

Resistant hypertension declined in prevalence from 2004 to 2015 in the U.K., researchers reported in BMJ.

A compound engineered from snake venom, PseudoXa, may be an effective antidote to direct factor Xa inhibitors, according to a report in Nature Communications.

Aegerion Pharmaceuticals pled guilty in U.S. District Court to off-label marketing of lomitapide (Juxtapid) for people without homozygous familial hypercholesterolemia. "Aegerion instead sought to render the diagnosis of HoFH as vague and indefinite as possible in order to extend the product use to additional patient populations," according to the FDA. (PharmaTimes)

Can the Vivistim vagus nerve stimulation electrical implant help stroke patients recover limb function when paired with rehabilitation exercise? A trial is underway to find out. (STAT Plus, subscription req'd)

New proposed standards and guidelines for cardiovascular catheterization accreditation are open for comment until Sept. 30, ahead of release in October. (Intersocietal.org)

The American Heart Association (AHA) released stroke rehabilitation and recovery toolkits, one for clinicians and another for patients and caregivers. (Medical Xpress)

The Resonate family of implantable cardioverter-defibrillators (ICDs) and cardiac resynchronization therapy devices got FDA approval for MRI-conditional use labeling, Boston Scientific announced.

The Abbott Ellipse ICD also got approval for MRI compatibility. (Medical Device and Diagnostics Industry Qmed)

The FDA cleared Surmodics' 0.014-inch low-profile percutaneous transluminal angioplasty balloon dilation catheter, the company announced. (Nasdaq)

European regulators also expanded clearance of the Nellix endovascular aneurysm sealing system beyond abdominal aortic aneurysms. (Mass Device)

A European regulatory committee recommended an update to the product summary for dabigatran (Pradaxa) to say that atrial fibrillation patients on 150 mg BID dosing don't need to stop for catheter ablation. (Pharmabiz.com)

India's National Pharmaceutical Pricing Authority will leave in place the 1-year cap on coronary stent prices imposed earlier this year and review them again in February 2018. (LiveMint) It also let Abbott withdraw its Absorb and Absorb GT1b bioresorbable stents from the market there, Economic Times reports.

The NFL worked with the AHA to release another video online to get kids moving and teach them how the heart works.

Articolo dall'e-journal

Ferreira Lisboa da Silva, FESC - Additional and emerging drugs for standard therapy for patients with stable angina - Vol.15,N°11 - 19 Jul 2017



The prevalence of stable angina increases with age and it can be refractory to standard treatment in up to 10% of cases. Management aims to improve prognosis and reduce symptoms. Besides lifestyle modifications and the control of risk factors, drugs include therapy to prevent myocardial infarction and death. Pharmacological therapy includes anti-anginal drugs in addition to antiplatelet agents, beta-blockers and renin-angiotensin aldosterone blockers. The first-choice anti-ischaemic agents are beta-blockers (or non-dihydropyridine calcium channel blockers) and nitrates. Additional and emerging anti-anginal drugs are nicorandil, ivabradine, ranolazine and trimetazidine. In this review, aspects regarding the pharmacological update of these anti-anginal drugs including their mechanisms of action, indications, contraindications and adverse effects will be addressed.

Background

The prevalence of angina pectoris is 3.4% in the population ≥ 20 years, and the age-adjusted prevalence is higher in women, especially Hispanic women, considering the population between 40 and 75 years. Data from the National Center for Health Statistics and National Heart, Lung, and Blood Institute demonstrate the increase in angina pectoris with age, reaching a frequency of 11.8% and 10.9% for women and men, respectively, who are at least 80 years old [1]. A recent European registry in 10 countries including 2,420 patients with chronic coronary artery disease showed that the age was more advanced and the patients presented more comorbidities when compared to the Euro Heart Survey data, published in 2005, which included 3,779 patients [2]. The prognosis of angina pectoris depends on the patient's clinical profile and its approach, resulting in an annual mortality of up to more than 3% [3]. When, in spite of optimal medical treatment, angina is persistent, it is defined as refractory angina. This presentation occurs in between 5% and 10% of cases and it is responsible for an annual mortality of between 2% and 4% [4]. In addition to traditional pharmacological treatment, which is the first choice, there are other emerging anti-anginal drugs, whose prescription rate is low, e.g., 1.4% for ranolazine and 4.1% for ivabradine [2].

Pharmacological treatment: recent anti-anginal agents The 2013 European guidelines on stable coronary artery disease recommend adding ivabradine, nicorandil, ranolazine (class IIa), or trimetazidine (class IIb) for second-line treatment [5]. In the United States of America, the 2014 guidelines recommended ranolazine as class IIa; the other anti-anginal agents were not considered for medical therapy [6].

Nicorandil

The effects of nicorandil on coronary vasodilation have been known since the late 1970s [7]. It is a nicotinamide nitrate derivative with a dual mechanism of action. It increases cyclic guanosine monophosphate and facilitates the opening of mitochondrial potassium adenosine triphosphate channels. This results in venous and arterial vasodilation, and the coronary arteries, and protects ischaemic myocytes by opening the mitochondrial adenosine triphosphate-sensitive potassium channels [8]. Nicorandil is considered as a second-line option to treat patients with stable angina when they do not tolerate or cannot use beta-blockers (or calcium channel antagonists such as verapamil and diltiazem) or when they do not respond enough to first-line medications. The most recently updated European Medicine Agency guidelines

did not indicate the use of nicorandil to prevent heart attacks in patients with stable coronary artery disease [9]. However, a recent prospective, randomised and controlled study of 402 patients with stable angina demonstrated a decrease in the number of ischaemic attacks in those using nicorandil for 12 weeks in addition to the standard anti-anginal treatment [10]. Among the adverse effects are gastrointestinal, skin and mucosal ulcerations (especially if there is concomitant use of acetylsalicylic acid or non-steroidal anti-inflammatory drugs). In this case, the drug should be discontinued permanently [9].

Ivabradine

This drug has been approved by the European Medicines Agency since 2005 [9]. Ivabradine selectively inhibits the If current, an important current involved in generating the early phase of spontaneous diastolic depolarisation in sino-atrial cells, reducing the frequency of action potential initiation and lowering heart rate. It decreases the body's demand for myocardial oxygen, without any effect on blood pressure or myocardial contractility or conduction times, and results in a reduction in angina symptoms and sublingual nitrate consumption. Its use is indicated for patients with sinus rhythm with heart rate ≥ 70 bpm, alone (in patients with contraindications or intolerance to beta-blockers) or in combination with a beta-blocker, based on the BEAUTIFUL trial [11]. However, the benefit of ivabradine in reducing cardiovascular events was not demonstrated by the SIGNIFY study in patients without clinical heart failure [12]. Among 12,049 patients with angina class $\geq II$ on the Canadian Cardiovascular Society scale, there was an increased absolute risk of cardiovascular death or non-fatal myocardial infarction by 1.1 percentage points. The incidence of adverse events was higher with ivabradine compared to placebo: 18% versus 2.3% for bradycardia and 5.3% versus 3.8% for atrial fibrillation. These outcomes can, in part, be attributed to a dose of 10 mg twice a day, which is higher than the recommended dose [9]. However, further analysis found no impact of bradycardia and atrial fibrillation on cardiovascular outcomes in the whole population or in the angina subgroup [13]. Therefore, physicians should be aware of these adverse effects, preventing the heart rate from falling below 50 bpm, and limiting the use of ivabradine to three months if there is no improvement in angina symptoms or if improvement is limited. In addition, since ivabradine is metabolised by CYP3A4, there is drug interaction with CYP3A4 inhibitors and inducers. Therefore, its concomitant use with verapamil or diltiazem is not recommended [9].

Ranolazine

Ranolazine was approved for clinical use in 2006 in the USA and in July 2008 in Europe for the treatment of chronic angina, based on the results of the MARISA and CARISA studies [14,15]. It selectively inhibits the late sodium influx in the myocardium, reducing calcium overload, attenuating the ischaemic abnormalities of ventricular repolarisation and the resulting reduced contractility. Thus, it improves exercise tolerance while reducing the frequency of angina episodes. Ranolazine can improve myocardial ischaemia without affecting heart rate or blood pressure. Although its exact mechanism has not been clarified, this anti-ischaemic effect seems to be related to the displacement of myocardial adenosine triphosphate production from fatty acid metabolism to an oxygen-efficient carbohydrate oxidation and reduction in oxygen consumption [9,14-16]. In patients with previous chronic angina, there was a decrease in the primary endpoint composed of cardiovascular death and acute myocardial infarction with the use of ranolazine. In addition, the drug has a positive effect on glucose metabolism. There was a decrease in the level of HbA1c in diabetics (of the order of 0.43% in a meta-analysis), especially in those with inadequate glycaemic control, when compared with a placebo group. There is evidence of decreased weekly frequency of episodes of angina and the use of a sublingual nitrate, also in diabetic patients [14,15]. Therefore, the use of ranolazine should be considered in patients with increased levels of HbA1c and in patients with low

basal blood pressure and heart rate. Recently, a secondary analysis of the RIVER-PCI trial demonstrated that anti-ischaemic and glycaemic control actions are observed at six months of treatment with ranolazine. However, these effects were not detected at 12 months of treatment in diabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention with incomplete revascularisation [17]. Among its adverse effects, QT prolongation may occur. Despite this, there were no pro-arrhythmic effects, with a low incidence of ventricular tachycardia [14].

Trimetazidin Although the anti-anginal action of trimetazidine has been known for more than 40 years in Europe, its use has only been approved since 2012 as adjunctive therapy for patients with stable angina as a class IIb recommendation. It inhibits reduction of intracellular adenosine triphosphate levels via conservation of cellular metabolism in ischaemic regions and stimulates myocardial glucose consumption through inhibition of fatty acid metabolism. Trimetazidine is effective in the treatment of stable angina compared with placebo, alone or combined with conventional anti-anginal agents, resulting in a decrease in the number of episodes of angina and nitrate consumption, and improved exercise tolerance [18,19]. It has very limited haemodynamic effects, but can cause symptoms of Parkinsonism. Therefore, among its main contraindications is Parkinson's disease. If Parkinsonian symptoms are caused by trimetazidine and persists for more than four months after its permanent interruption, a consultation with the neurologist should be arranged [9,14,19]. The mechanisms of action, posology, major contraindications and adverse effects of these anti-anginal drugs are shown in Table 1. The pharmacokinetic characteristics of these drugs are shown in Table 2.

Table 1. Mechanism of action, dose, contraindications, adverse effects of the additional anti-anginal agents(5,6,9,14).

Drugs	Mechanism of action	Dose	Contraindications	Major adverse effects
Ivabradine	Reduction of pacemaker activity in sinus node	Oral dose of 5 to 7.5 mg twice daily; 2.5 mg twice daily (>75 years of age or according to symptoms and heart rate)	Severe liver disease, low heart rate or heart rhythm disorder, allergy	Bradyarrhythmia, visual disturbances
Nicorandil	Opening the mitochondrial adenosine triphosphate-sensitive potassium channels	10 mg twice daily or 5 mg twice a day (if headache);	Low blood pressure, hypovolaemia, severe heart failure, concomitant use of phosphodiesterase 5 inhibitors and/or	Gastrointestinal ulcerations, skin and mucosal ulcerations

Drugs	Mechanism of action	Dose	Contraindications	Major adverse effects
		maximum dose of 20 mg twice daily	soluble guanylate cyclase stimulators	
Ranolazine	Inhibition of the late inward sodium channel	375 mg twice daily to 750 mg twice daily (prolonged-release tablets)	Severe renal insufficiency, moderate or severe hepatic impairment; concomitant administration of potent CYP3A4 inhibitors or class Ia or class III anti-arrhythmic drugs (such as dofetilide, sotalol)	Nausea, constipation, dizziness, headache, asthenia, prolongation of the QT interval
Trimetazidine	Inhibition of the reduction of adenosine triphosphate, stimulation of glucose consumption by the myocardium	20 mg three times a day or 35 mg twice daily	Parkinson's disease, tremors and movement disorders, severe renal impairment	Parkinsonian symptoms, gastric discomfort, headache, movement disorders

Table 2. Pharmacokinetic characteristics of the additional anti-anginal agents (9,16,19,20).

Drug characteristics	Ivabradine	Nicorandil	Ranolazine	Trimetazidine
Oral bioavailability, %	40	75-80	35-55	-
Plasma protein binding, %	70	weakly bound	62	15
Time to peak levels	1 hr	30-60 min	2-6 hours	1.8 hrs

Drug characteristics	Ivabradine	Nicorandil	Ranolazine	Trimetazidine
Half-life, hours	2 (main), 11 (effective)	1	About 7	6 (12 in the elderly)
Steady state, days	6	4-5	3	1
Excretion	via faeces and urine to a similar extent	mainly by the urinary route	75% renal, 20% faeces	79%-84% renal

Other anti-anginal medications

There are other anti-anginal drugs that have not been authorised for use [4-6]. Among them, there is allopurinol, a xanthine oxidase inhibitor. Their potential mechanisms include decreased myocardial oxygen demand and improved vascular endothelial function; however, clinical data are limited [14,15]. Another medication is fasudil, a specific RhoA kinase inhibitor, which is a class of calcium antagonists, with vasodilator properties [21]. It has been used for the treatment of cerebral vasospasm. Molsidomine, a direct nitric oxide donor, can improve endothelial function. However, a double-blind, parallel-group, randomised, multicentre and placebo-controlled study in patients with stable angina undergoing percutaneous coronary intervention did not demonstrate significant differences between treatment with molsidomine compared to placebo for 12 months [22].

Conclusions

The emerging class IIa anti-anginal agents are nicorandil (nitrate-like effect, vasodilator), ivabradine (If current inhibitor) and ranolazine (late sodium current inhibitor). Trimetazidine, a partial fatty acid oxidation inhibitor, has a class IIb recommendation. They are effective for the control of episodes of stable angina, as monotherapy or in combination with beta-blockers. Ranolazine is mainly useful in those patients who cannot tolerate upward titration of conventional anti-anginal agents due to the depressive effects on heart rate and blood pressure. A reduction in cardiovascular events and in the level of HbA1c with ranolazine has been shown. The choice of treatment should be personalised, based on the particularities of the patient and taking into account the contraindications and adverse effects of each medication.

References

Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, de Ferranti SD, Floyd J, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jiménez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Mackey RH, Matsushita K, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Palaniappan L, Pandey DK, Thiagarajan RR, Reeves MJ, Ritchey M, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sasson C, Towfighi A, Tsao CW, Turner MB, Virani SS, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JH, Alger HM, Wong SS, Muntner P; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Mar 7;135(10):e146-e603.

Komajda M, Weidinger F, Kerneis M, Cosentino F, Cremonesi A, Ferrari R, Kownator S, Steg PG, Tavazzi L, Valgimigli M, Szwed H, Majda W, Olivari Z, Van Belle E, Shlyakhto EV, Mintale I, Slapikas R, Rittger H, Mendes M, Tsioufis C, Balanescu S, Laroche C, Maggioni AP. EURObservational Research Programme: the Chronic Ischaemic Cardiovascular Disease Registry: Pilot phase (CICD-PILOT). *Eur Heart J*. 2016 Jan 7;37(2):152-60.

Lipinska A, Zielinska M. Prognosis of angina pectoris. *E-Journal of Cardiology Practice*. 2017;5(4).

Henry TD, Satran D, Jolicoeur EM. Treatment of refractory angina in patients not suitable for revascularization. *Nat Rev Cardiol*. 2014 Feb;11(2):78-95.

Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabaté M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, HAMILIOS M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Rydén L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirim A, Zamorano JL. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(38):2949-3003.

Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, Douglas PS, Foody JM, Gerber TC, Hinderliter AL, King SB 3rd, Kligfield PD, Krumholz HM, Kwong RY, Lim MJ, Linderbaum JA, Mack MJ, Munger MA, Prager RL, Sabik JF, Shaw LJ, Sikkema JD, Smith CR Jr, Smith SC Jr, Spertus JA, Williams SV, Anderson JL; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012 Dec 18;126(25):e354-471.

Uchida Y, Yoshimoto N, Murao S. Effect of 2-nicotinamidethyl nitrate (SG 75) on coronary circulation. *Jpn Heart J*. 1978 Jan;19(1):112-24.

IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet*. 2002 Apr 13;359(9314):1269-75.

European Medicines Agency. Available from: www.ema.europa.eu/ema/ (accessed 6 June 2017)

Jiang J, Li Y, Zhou Y, Li X, Li H, Tang B, Dai X, Ma T, Li L, Huo Y. Oral nicorandil reduces ischemic attacks in patients with stable angina: A prospective, multicenter, open-label, randomized, controlled study. *Int J Cardiol*. 2016 Dec 1; 224:183-187.

Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008 Sep 6;372(9641):807-16.

Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R; SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med*. 2014 Sep 18;371(12):1091-9.

Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R; SIGNIFY investigators. Bradycardia and atrial fibrillation in patients with stable coronary artery disease treated with ivabradine: an analysis from the SIGNIFY study. *Eur Heart J*. 2015 Dec 7; 36(46):3291-6.

Ambrosio G, Mugelli A, Lopez-Sendón J, Tamargo J, Camm J. Management of stable angina: A commentary on the European Society of Cardiology guidelines. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Sep; 23(13):1401-12.

Rosano GM, Vitale C, Volterrani M. Pharmacological Management of Chronic Stable Angina: Focus on Ranolazine. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016 Aug;30(4):393-8.

Cattaneo M, Porretta AP, Gallino A. Ranolazine: Drug overview and possible role in primary microvascular angina management. *Int J Cardiol*. 2015 Feb 15;181:376-81.

Fanaroff AC, James SK, Weisz G, Prather K, Anstrom KJ, Mark DB, Ben-Yehuda O, Alexander KP, Stone GW, Ohman EM. Ranolazine After Incomplete Percutaneous Coronary Revascularization in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: RIVER-PCI Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017 May 9;69(18):2304-2313.

McCarthy CP, Mullins KV, Kerins DM. The role of trimetazidine in cardiovascular disease: beyond an anti-anginal agent. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2016 Oct;2(4):266-72.

Décsi CA. Trimetazidine in Practice: Review of the Clinical and Experimental Evidence. *Am J Ther*. 2016 May-Jun; 23(3):e871-9.

Barré J, Ledudal P, Oosterhuis B, Brakenhoff JP, Wilkens G, Sollie FA, Tran D. Pharmacokinetic profile of a modified release formulation of trimetazidine (TMZ MR 35 mg) in the elderly and patients with renal failure. *Biopharm Drug Dispos*. 2003 May;24(4):159-64.

Vicari RM, Chaitman B, Keefe D, Smith WB, Chrysant SG, Tonkon MJ, Bittar N, Weiss RJ, Morales-Ballejo H, Thadani U; Fasudil Study Group. Efficacy and safety of fasudil in patients with stable angina: a double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Nov 15;46(10):1803-11.

Barbato E, Herman A, Benit E, Janssens L, Lalmand J, Hoffer E, Chenu P, Guédès A, Missault L, Pirenne B, Cardinal F, Vercauteren S, Wijns W. Long-term effect of molsidomine, a direct nitric oxide donor, as an add-on treatment, on endothelial dysfunction in patients with stable angina pectoris undergoing percutaneous coronary intervention: results of the MEDCOR trial. *Atherosclerosis*. 2015 Jun; 240(2):351-4.

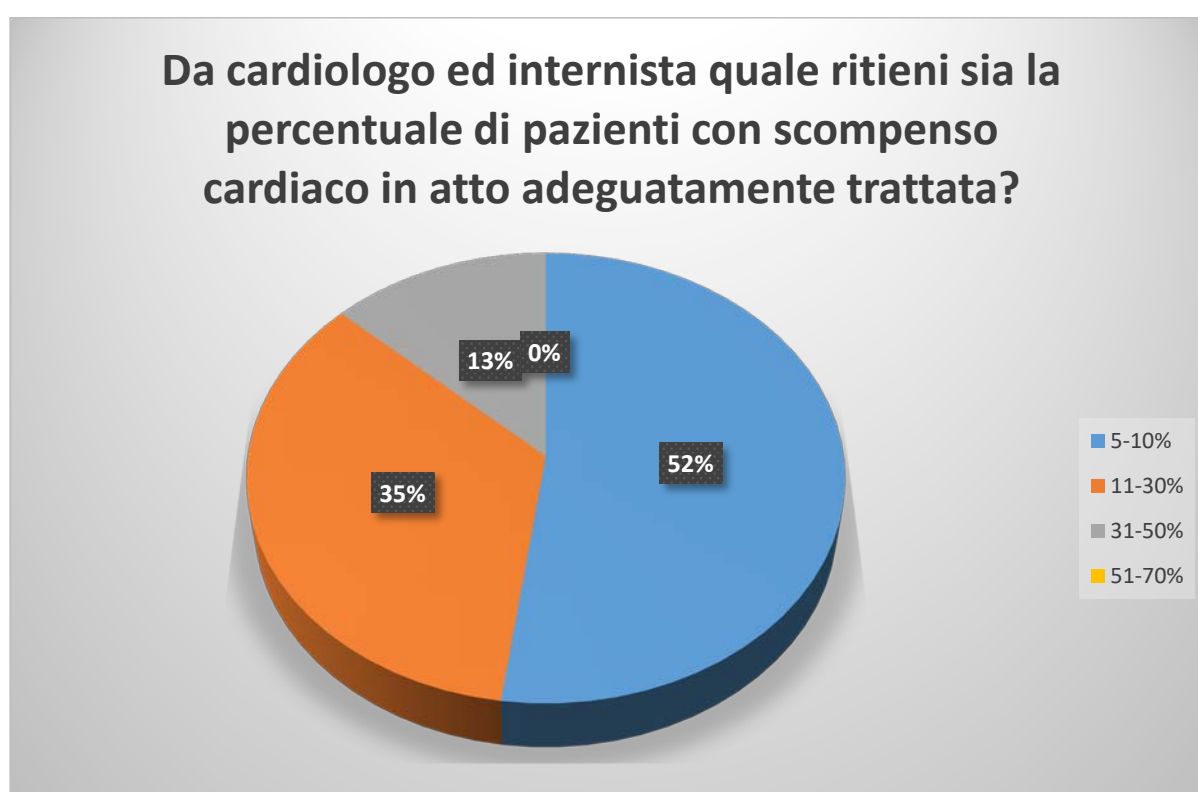
Author disclosures: The author has no conflicts of interest to declare.. The content of this article reflects the personal opinion of the author/s and is not necessarily the official position of the European Society of Cardiology.

Lombardia:

- Congresso interregionale CFC Precision medicine tra conoscenza e sapienza – 27/28 ottobre – Collegio Ghislieri, Pavia

Risultato dell'ultimo sondaggio proposto nel sito nazionale

<http://www.cfcardiologia.it>

**Soluzioni Quiz Cardiologici**

A cura di Giuseppe Antista e Alfredo Monteverde

Quiz. N. 1 risposta esatta: **d**

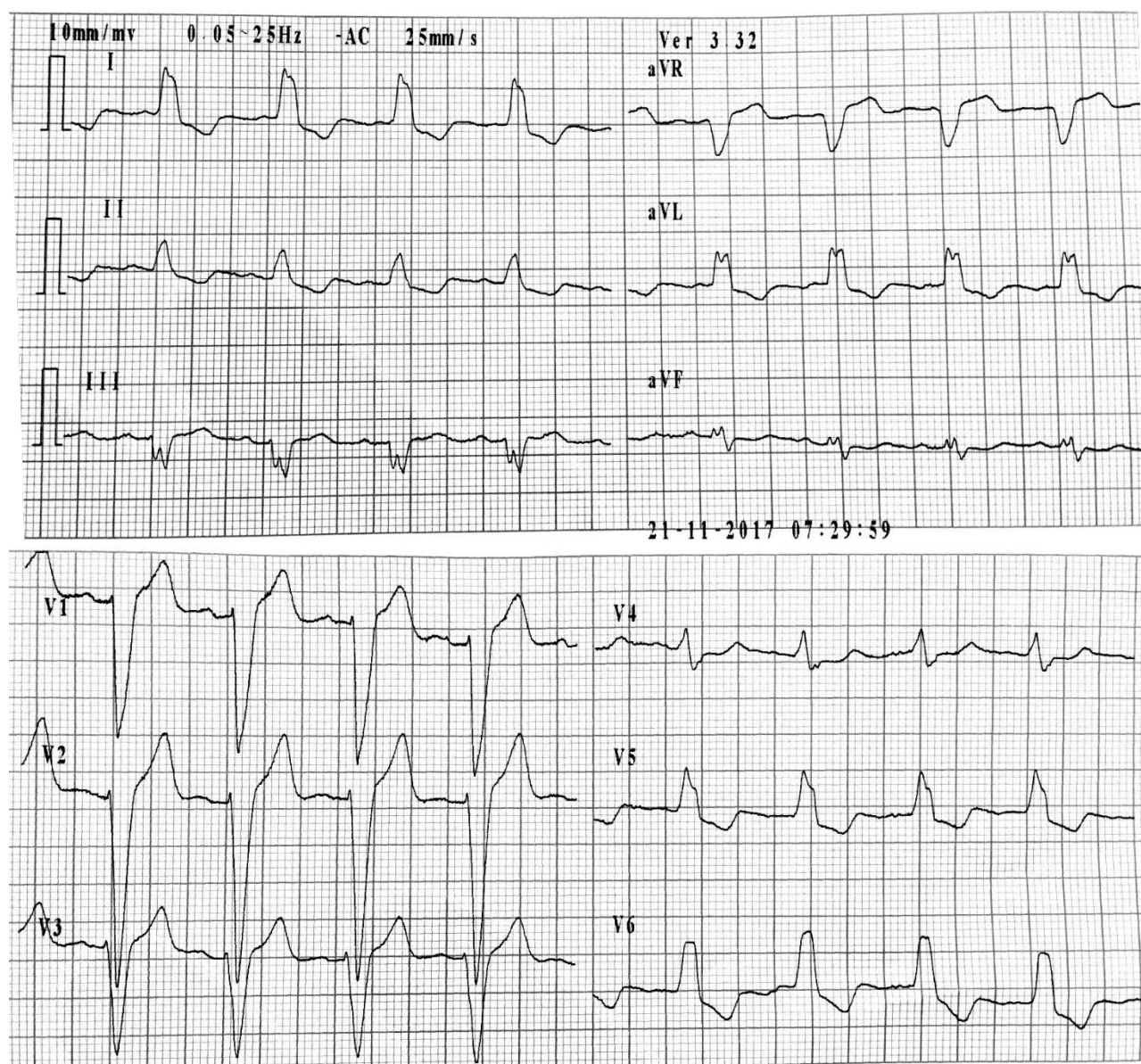
Quiz. N. 2 risposta esatta: **c**

ECG A cura di Giuseppe Antista ed Alfredo Monteverde

CASO CLINICO REAL LIFE

Mostriamo un ECG con blocco di branca sinistra completo relativo a una paziente di anni 95, che da alcune settimane accusa facile faticabilità. Il blocco di branca sinistro non era presente in un ECG

precedente, ma purtroppo eseguito 5 anni fa: pertanto il BBSn non è esattamente databile. La paziente è stata sottoposta a esame ecocardiografico che ha mostrato un'ipocinesia globale e una frazione di eiezione del ventricolo sinistro del 25%. E' stato proposto il ricovero in cardiologia/UTIC per eseguire coronarografia e per eventuale impianto di ICD (comunque è da tenere presente l'età della paziente): la proposta non è stata accolta dalla paziente e dai suoi familiari. Si è provveduto, allora, ad ottimizzare la terapia medica.



Ricordiamo a tutti i colleghi e soprattutto ai nostri soci CFC di visitare periodicamente il nostro sito <http://www.cfcardiologia.it> e di partecipare attivamente ai sondaggi!

Questo numero di Cardionews è stato inviato a 727 persone