

Prevenzione della malattia cardiovascolare nella pratica clinica: Linee Guida 2021 della *European Society of Cardiology*

Emanuele Valeriani

Unità Operativa Malattie Infettive

Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico Umberto I, Roma

Introduzione

La presente edizione delle Linee Guida della European Society of Cardiology (ESC) sulla prevenzione della malattia cardiovascolare è stata sviluppata con l'intento di supportare i clinici nel loro quotidiano contributo per ridurre l'impatto della malattia cardiovascolare aterosclerotica (MaCAs) nel singolo individuo e nella popolazione generale.¹ A tal fine, le principali e più rilevanti evidenze scientifiche disponibili sono state condensate in specifiche raccomandazioni la cui forza è stata sistematicamente classificata tenendo in considerazione la classe di raccomandazione (da I a III) ed il livello di evidenza (da A a C).

Pur rimanendo una delle principali cause di morbidità e mortalità, l'incidenza della MaCAs si sta riducendo in alcuni Paesi europei, grazie all'identificazione ed al trattamento dei molteplici fattori di rischio. Questi ultimi possono essere identificati:

1. in assenza di una specifica strategia durante una visita clinica eseguita per altri motivi – aumenta il tasso di identificazione dei fattori di rischio con dubbio beneficio sugli effetti a lungo termine.

2. o tramite una ricerca sistematica durante specifici programmi di valutazione – migliora la gestione dei fattori di rischio senza beneficio sugli obiettivi cardiovascolari. Tale valutazione dovrebbe comunque essere ripetuta ciclicamente (ogni 5 anni) e dovrebbe tenere in considerazione peculiari caratteristiche del singolo individuo come l'età, il sesso^a, l'etnia, il profilo di rischio e l'aspettativa di vita.

Fattori di rischio cardiovascolare

Colesterolo

L'accumulo di colesterolo LDL (C-LDL) e delle altre lipoproteine ricche di colesterolo all'interno delle pareti delle arterie costituisce il principio dell'aterogenesi e una delle principali cause di MaCAs.² Conoscere i valori ematici di C-LDL è di rilevanza clinica, in quanto sono associati in maniera direttamente proporzionale al rischio cardiovascolare; tale effetto non ha differenza di sesso. Il campione ematico per la misurazione del colesterolo può essere prelevato non a

^a In accordo con la *World Health Organization*, il sesso si riferisce alle differenze biologiche e fisiologiche tra femmine, maschi e individui intersessuali per cromosomi, ormoni e organi riproduttivi. Il genere, invece, si riferisce alle caratteristiche che sono socialmente costruite e che, pertanto, possono variare da società a società e nel corso del tempo. Si deve precisare che l'effetto epigenetico dei costrutti sociali sembra condizionare la traslazione del sesso biologico nella fisiopatologia della malattia (disponibile al sito https://www.who.int/health-topics/gender#tab=tab_1).

digiuno e la misurazione del C-LDL può essere diretta o calcolata^b.

Il C-LDL calcolato deve, però, essere interpretato con cautela nei pazienti con sindrome metabolica, con diabete mellito o con ipertrigliceridemia. In questi casi, il colesterolo non-HDL² o l'apolipoproteina B rappresentano una valida alternativa, in quanto racchiudono le informazioni riguardanti tutte le lipoproteine aterogene.² Sebbene non siano stati ancora individuati degli specifici valori soglia, la presenza di alti valori di trigliceridi (> 150 mg/dL) e valori di C-HDL bassi o molto alti possono suggerire un aumentato rischio cardiovascolare.

Iperensione arteriosa

È una delle principali cause di MaCAs, e l'aumento della mortalità è direttamente proporzionale ai valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD).³ Tutti gli adulti dovrebbero essere valutati per la presenza di ipertensione arteriosa, ma la misurazione è raccomandata soprattutto negli individui a rischio (sovrappeso o con anamnesi familiare positiva). La classificazione dell'ipertensione arteriosa segue i criteri della recente Linea Guida ESC (I, C)^c.⁴ L'ipertensione arteriosa può essere diagnosticata mediante la misurazione occasionale in più di una visita – eccetto in presenza di ipertensione arteriosa stadio 3 e in pazienti ad alto rischio – (I, C) e/o mediante il monitoraggio ambulatoriale o domiciliare della pressione arteriosa (I, C). Tali

misurazioni devono essere eseguite in maniera *standard* con strumenti validati. Nei pazienti con ipertensione arteriosa è indicata la visita clinica, l'esecuzione di esami di laboratorio e di un ECG a 12 derivazioni (I, B) per escludere potenziali cause di ipertensione secondaria, valutare la concomitante presenza di altri fattori di rischio per MaCAs e di danno d'organo bersaglio^d.

Diabete mellito

Nonostante spesso sia associato ad altri fattori di rischio, il diabete mellito ne rappresenta uno indipendente per MaCAs.⁵ Sia il diabete mellito tipo 1 che tipo 2, ed il prediabete, sono associati ad un rischio di MaCAs raddoppiato e ad una riduzione dell'aspettativa di vita di 4-6 anni. Il rischio assoluto più alto si ha nei pazienti con danno d'organo bersaglio, mentre il rischio relativo è maggiore nei pazienti con insorgenza di malattia in giovane età e lievemente più alto nelle femmine che nei maschi. È raccomandato il raggiungimento di valori *target* di HbA1c < 7% nella maggior parte degli individui con diabete mellito tipo 1 o tipo 2 per ridurre il rischio di complicanze micro- e macro-vascolari (I, A)^e.

Fumo di sigaretta

Il rischio cardiovascolare dovuto al fumo è maggiore nelle femmine che nei maschi, e nei fumatori con età < 50 anni, è 5 volte maggiore dei non fumatori. Il 50% dei decessi nei fumatori è legato al fumo e di questi la metà avviene per

^b Formula di Friedewald: C-LDL (mg/dL) = colesterolo totale - C-HDL - (0.2 x trigliceridi). Colesterolo non-HDL (mg/dL) = colesterolo totale - C-HDL. Valori di C-LDL di 100 mg/dL corrispondono a C-non-HDL di 131 mg/dL e Apolipoproteina B di 100 mg/dL; valori di C-LDL di 70 mg/dL corrispondono a C-non-HDL di 100 mg/dL e Apolipoproteina B di 80 mg/dL; valori di C-LDL di 55 mg/dL corrispondono a C-non-HDL di 85 mg/dL e Apolipoproteina B di 65 mg/dL.

^c Classificazione ESC per i valori di pressione arteriosa (Williams B, Eur Heart J 2018; 39:3021-3104): **ottimale**, PAS < 120 mmHg e PAD < 80 mmHg; **normale**, PAS 120-129 mmHg e PAD 80-84 mmHg; **normale-alta**, PAS 130-139 mmHg e PAD 85-89 mmHg; **stadio 1**, PAS 140-159 mmHg e PAD 90-99 mmHg; **stadio 2**, PAS 160-179 mmHg e PAD 100-109 mmHg; **stadio 3**, PAS ≥ 180 mmHg e PAD ≥ 110 mmHg; **ipertensione sistolica isolata**, PAS ≥ 140 mmHg e PAD < 90 mmHg. Bisogna tenere in considerazione anche l'**ipertensione arteriosa da "camice bianco"** – elevati valori di pressione arteriosa alla misurazione occasionale, ma valori normali al monitoraggio ambulatoriale o domiciliare – e l'**ipertensione mascherata** – normali valori di pressione arteriosa alla misurazione occasionale, ma valori diagnostici di ipertensione arteriosa durante il monitoraggio ambulatoriale o domiciliare –. Il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa è in grado di predire la presenza di danno d'organo e di eventi clinici meglio rispetto alla misurazione occasionale della pressione arteriosa; valori diurni ≥ 135/85 mmHg, valori notturni ≥ 120/70 e valori medi nelle 24 ore ≥ 130/80 sono diagnostici di ipertensione arteriosa. Il monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa deve essere di almeno 3 giorni consecutivi; valori ≥ 135/85 mmHg sono diagnostici di ipertensione arteriosa.

^d Gli esami di laboratorio da eseguire sono: emoglobina e/o ematocrito, glicemia a digiuno e/o HbA1c, assetto lipidico, potassio e sodio ematici, acido urico, creatinina e velocità di filtrazione glomerulare (eGFR), indici di funzionalità epatica, esame delle urine con proteinuria o, idealmente, il rapporto albuminuria/creatininuria. L'ecocardiogramma è raccomandato in caso di anomalie dell'ECG, mentre l'esame del fondo dell'occhio è raccomandato nell'ipertensione arteriosa stadio 2 o 3 e in tutti i pazienti con concomitante diabete mellito.

^e Nei pazienti con una diagnosi di vecchia data e negli anziani fragili dovrebbe essere considerato un valore *target* meno stringente di HbA1c (IIa, B). Nei pazienti non fragili e senza MaCAs dovrebbe essere considerato un valore *target* di HbA1c di 6.5% nel primo periodo dopo la diagnosi (IIa, B). Nei pazienti con insufficienza renale cronica non dializzati si raccomanda il raggiungimento di valori di HbA1c compresi tra 6.5% e < 8%. Nei pazienti con diabete mellito tipo 1, valori *target* di HbA1c tra 6.5% e 7.5% sembrano ragionevoli sul lungo termine. L'ipoglicemia ed un eccessivo aumento di peso dovrebbero essere evitati (IIa, B).

MaCAs. Mentre il tabacco senza fumo sembra essere associato ad un aumentato rischio cardiovascolare, le sigarette elettroniche sono probabilmente meno dannose, in quanto rilasciano nicotina senza la maggior parte dei prodotti chimici del tabacco.

Adiposità

Sia il BMI che la circonferenza addominale sono fortemente associate allo sviluppo di diabete mellito tipo 2 e di MaCAs.

Classificazione del rischio cardiovascolare

In linea generale, maggiore è il rischio assoluto di malattia cardiovascolare, maggiore è il beneficio assoluto derivante dal trattamento dei fattori di rischio e, quindi, minore il numero di pazienti da trattare per prevenire un evento cardiovascolare nel periodo di tempo. L'età costituisce il principale fattore influenzante il rischio di malattia cardiovascolare^f. Le femmine con un'età < 50 anni e i maschi con un'età < 40 anni generalmente hanno un basso rischio di malattia cardiovascolare a 10 anni; al contrario, le femmine con un'età > 65 anni e maschi con un'età > 75 anni hanno quasi sempre un alto rischio di malattia cardiovascolare a 10 anni. Tra queste due fasce di età il rischio di malattia cardiovascolare oscilla intorno ai valori soglia per l'inizio di un intervento. La classificazione del rischio di malattia cardiovascolare deve, inoltre, tenere conto delle caratteristiche del singolo individuo e cambia a seconda che esso sia apparentemente sano, abbia una MaCAs nota, il diabete mellito o una specifica patologia (insufficienza renale cronica o ipercolesterolemia familiare). Questa Linea Guida propone un approccio di intensificazione graduale del trattamento, in modo simile a quanto generalmente avviene nella pratica clinica. Tale approccio inizia con il raggiungimento degli obiettivi di prevenzione per tutti – indifferentemente dal rischio di malattia cardiovascolare – e prosegue con la stratificazione del rischio di malattia cardiovascolare e con la discussione con il paziente degli effetti

benefici attesi e dei possibili effetti collaterali della terapia. Se una terapia viene iniziata, il paziente dovrà essere monitorato e il trattamento intensificato fino al raggiungimento degli specifici obiettivi terapeutici, tenendo conto dei benefici aggiuntivi, delle comorbidità, della fragilità e delle preferenze del paziente (**Figura 1** e **Tabella 1**). La discussione del rischio cardiovascolare stimato e dei benefici del trattamento con l'individuo assume, quindi, una parte molto importante nella gestione dei fattori di rischio (I, C): soprattutto nella popolazione giovane, la stima del rischio e del beneficio a vita può essere di facile interpretazione e, quindi, utile nella comprensione del rischio stimato. Mentre il rischio a vita rappresenta una stima dell'età alla quale la probabilità di sviluppare un evento cardiovascolare o di morire è del 50%, il beneficio a vita è la differenza numerica tra l'età in cui ciò avverrebbe se la terapia fosse iniziata o in assenza di terapia^g.

Individui apparentemente sani

Si definiscono apparentemente sani quegli individui senza MaCAs nota, diabete mellito, ipercolesterolemia familiare o gravi comorbidità. In questa categoria si raccomanda di effettuare la stima del rischio di eventi cardiovascolari fatali e non fatali (infarto miocardico e ictus) a 10 anni con l'algoritmo *Systemic Coronary Estimation 2* (SCORE2) per gli individui con età < 70 anni e con l'algoritmo *SCORE2- Older Persons* (OP) negli individui con età ≥ 70 anni (I, B)^h. In questi ultimi, la correlazione tra i fattori di rischio e la malattia cardiovascolare si attenua con l'avanzare dell'età, così come aumenta il rischio di morte per cause non cardiovascolari (rischi competitivi). Questi algoritmi tengono anche conto del Paese di appartenenza dell'individuo; sono stati, infatti, identificati 4 gruppi di rischio (basso, moderato, alto e molto alto) sulla base dei tassi di mortalità per causa cardiovascolare pubblicate dalla *World Health Organization*ⁱ. Per stimare il rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni bisogna inizialmente assegnare l'individuo al gruppo relativo al Paese di appartenenza; successivamente identificare il sesso, lo stato di fumatore e la classe di età (arrotondando per eccesso)

^f Le differenze tra le varie categorie di età possono variare a seconda dell'area geografica considerata.

^g Può essere eseguito con calcolatori elettronici (ESC CVD *Risk app*).

^h Un certo grado di incertezza dovrebbe essere considerato durante la stima del rischio con questi algoritmi. Gli algoritmi SCORE2 e SCORE2-OP non possono essere utilizzati negli individui con malattia cardiovascolare nota o in altre condizioni ad alto rischio come il diabete mellito, l'ipercolesterolemia familiare, altri disturbi genetici o rari dei lipidi o della pressione arteriosa, insufficienza renale cronica e nelle donne in gravidanza.

ⁱ Basso rischio: Belgio, Danimarca, Francia, Israele, Lussemburgo, Norvegia, Spagna, Svizzera, Paesi Bassi e Regno Unito. Rischio moderato: Austria, Cipro, Finlandia, Germania, Grecia, Islanda, Irlanda, Italia, Malta, Portogallo, San Marino, Slovenia e Svezia. Alto rischio: Albania, Bosnia ed Erzegovina, Croazia, Repubblica Ceca, Estonia, Ungheria, Kazakistan, Polonia, Slovacchia e Turchia. Rischio molto alto: Algeria, Armenia, Azerbaigian, Bielorussia, Bulgaria, Egitto, Georgia, Kirghizistan, Lettonia, Libano, Libia, Lituania, Montenegro, Marocco, Repubblica di Moldova, Romania, Federazione Russa, Serbia, Siria, Ex Repubblica Jugoslava (Macedonia), Tunisia, Ucraina e Uzbekistan.

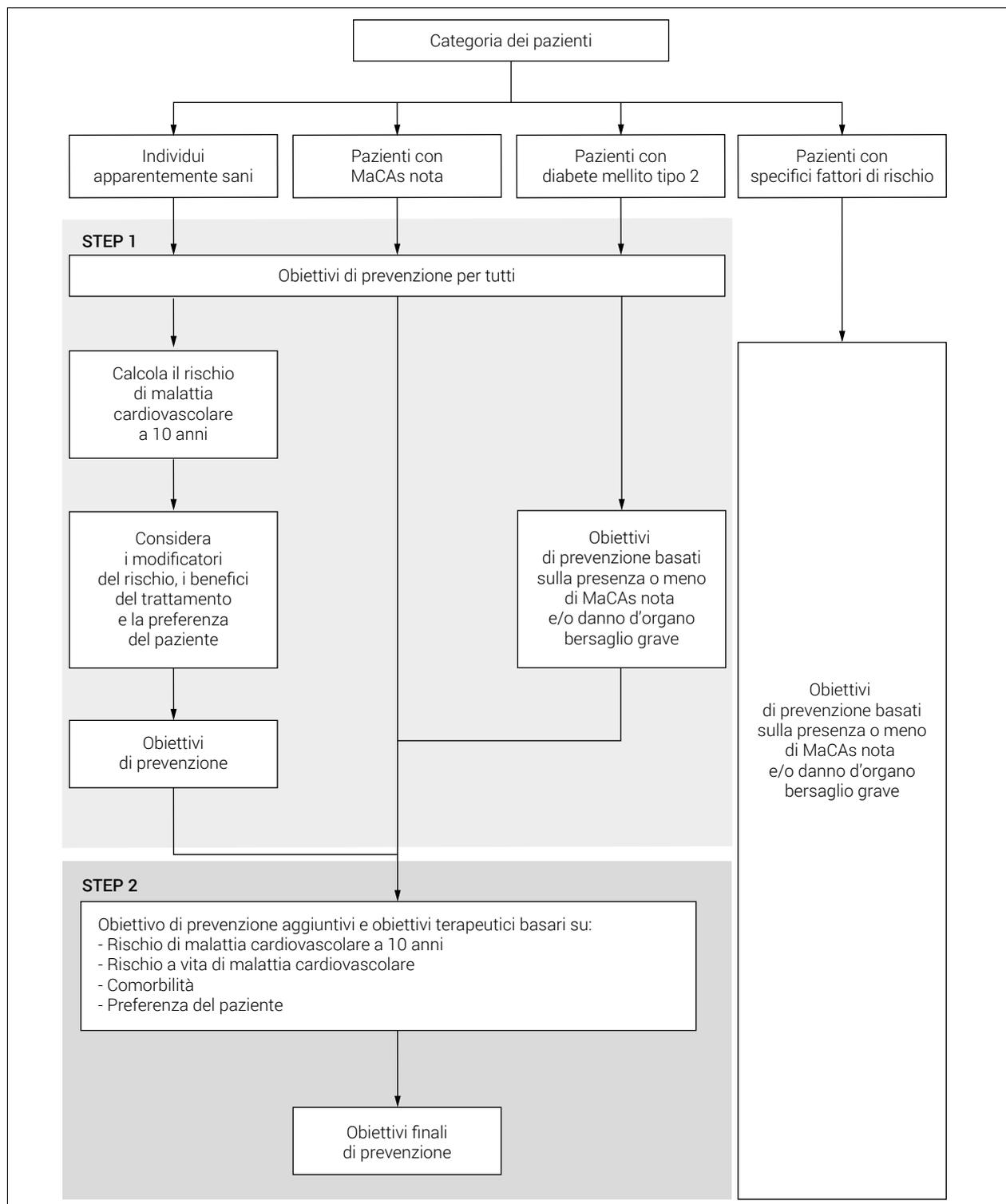


Figura 1. Classificazione del rischio e strategia per l'intensificazione del trattamento nelle diverse categorie di individui. MaCAs, malattia cardiovascolare aterosclerotica. Adattata da Visseren FLJ et al, Eur Heart J 2021;42(34):3227-337.

ed, infine, selezionare la casella di pressione arteriosa e di colesterolo non-HDL corrispondente (**Figura 2, pannelli A-D**). Mentre le modifiche dello stile di vita, l'astensione dal fumo ed il raggiungimento di valori di pressione arteriosa < 160 mmHg sono raccomandate in tutti gli individui sani (Classe I), la successiva strategia terapeutica dipende dal rischio di

malattia cardiovascolare stimato (**Figura 3**).

In presenza di un rischio basso-moderato, il trattamento dei fattori di rischio generalmente non è raccomandato; con un rischio alto si dovrebbe considerare il trattamento dei fattori di rischio (IIa, C), mentre in presenza di rischio molto alto si raccomanda il trattamento dei fattori di rischio (I, C)¹. Poiché

Tabella 1. Obiettivi terapeutici per le diverse categorie di pazienti

Categorie di pazienti	Obiettivi di prevenzione (STEP 1) ^o	Obiettivi di prevenzione aggiuntivi (STEP 2) ^o
Individui apparentemente sani*		
< 50 anni	- Sospensione del fumo e modifiche stile di vita (I, A) - PAS 130-139 mmHg se tollerata (I, A) - C-LDL < 100 mg/dL	- PAS < 130 mmHg se tollerata (I, A) - C-LDL < 70 mg/dL e riduzione ≥ 50% nei pazienti ad alto rischio (IIa, C) - C-LDL < 55 mg/dL e riduzione ≥ 50% nei pazienti a rischio molto alto (IIa, C)
51-69 anni	- Sospensione del fumo e modifiche stile di vita (I, A) - PAS 130-139 mmHg se tollerata (I, A) - C-LDL < 100 mg/dL	- PAS < 130 mmHg se tollerata (I, A) - C-LDL < 70 mg/dL e riduzione ≥ 50% nei pazienti ad alto rischio (IIa, C) - C-LDL < 55 mg/dL e riduzione ≥ 50% nei pazienti a rischio molto alto (IIa, C)
≥ 70 anni	- Sospensione del fumo e modifiche stile di vita (I, A) - PAS 130-139 mmHg se tollerata (I, A) - C-LDL < 100 mg/dL	Vedere testo specifico
Pazienti con MaCAs nota*	- Sospensione del fumo e modifiche stile di vita (I, A) - PAS 130-139 mmHg se tollerata (I, A) - C-LDL < 70 mg/dL e riduzione ≥ 50% nei pazienti ad alto rischio (I) - Terapia antiaggregante (I, A)	- PAS < 130 mmHg se tollerata (I) - C-LDL < 55 mg/dL e riduzione ≥ 50% (I, A) - Terapie aggiuntive nei pazienti con rischio residuo molto alto nonostante la massima terapia tollerata (IIb) - doppia terapia antiaggregante, inibizione dual pathway, colchicina, icosapent etile -
Pazienti con diabete mellito tipo 2*		
Rischio moderato	- Sospensione del fumo e modifiche stile di vita (I, A)	Non sono raccomandati ulteriori obiettivi terapeutici di prevenzione (III)
Alto rischio	- Sospensione del fumo e modifiche stile di vita (I, A) - PAS 130-139 mmHg se tollerata (I, A) - C-LDL < 70 mg/dL e riduzione ≥ 50% (I, A) [§]	- PAS < 130 mmHg se tollerata (I) - C-LDL < 70 mg/dL e riduzione ≥ 50% nei pazienti ad alto rischio con età < 40 anni (I, A) - iSGLT2 o GLP1-RA se non ancora somministrati (IIa, B)
Rischio molto alto	- Sospensione del fumo e modifiche stile di vita (I, A) - PAS 130-139 mmHg se tollerata (I, A) - C-LDL < 70 mg/dL e riduzione ≥ 50% (I, A) o < 100 mg/dL (I) - iSGLT2 o GLP1-RA (I nei pazienti con malattia cardiovascolare e IIb nei pazienti con danno d'organo bersaglio) - terapia antiaggregante (I, A)	- PAS < 130 mmHg se tollerata (I) - C-LDL < 55 mg/dL e riduzione ≥ 50% nei pazienti ad alto rischio (I, A) - iSGLT2 o GLP1-RA se non ancora somministrati (I, A) - Terapie aggiuntive nei pazienti con rischio residuo molto alto nonostante la massima terapia tollerata (IIb) - doppia terapia antiaggregante, inibizione dual pathway, colchicina, icosapent etile -
Pazienti con insufficienza renale cronica	- Sospensione del fumo e modifiche stile di vita (I, A) - PAS 130-139 mmHg se tollerata (I, A) - C-LDL < 100 mg/dL e riduzione ≥ 50% nei pazienti ad alto rischio - Altri obiettivi in caso di MaCAs o diabete mellito	- C-LDL < 70 mg/dL nei pazienti ad alto rischio - C-LDL < 55 mg/dL nei pazienti a rischio molto alto
Pazienti con ipercolesterolemia familiare	- Sospensione del fumo e modifiche stile di vita (I, A) - PAS 130-139 mmHg se tollerata (I, A) - C-LDL < 100 mg/dL e riduzione ≥ 50% nei pazienti ad alto rischio - Altri obiettivi in caso di MaCAs o diabete mellito	- C-LDL < 70 mg/dL nei pazienti ad alto rischio - C-LDL < 55 mg/dL nei pazienti a rischio molto alto

C-LDL, colesterolo LDL; GLP1-RA, agonisti del recettore GLP1; iSGLT2, inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2; MaCAs, malattia cardiovascolare aterosclerotica; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS pressione arteriosa sistolica.

Adattata da Visseren FLJ et al, Eur Heart J 2021;42(34):3227-337.

*Nei pazienti apparentemente sani con rischio cardiovascolare alto o molto alto e in quelli con MaCAs nota e/o con diabete mellito si raccomanda di instaurare un approccio terapeutico graduale tenendo in considerazione il rischio cardiovascolare, il beneficio del trattamento, i fattori modificatori del rischio, le comorbidità e la preferenza del paziente (I, C).

^oSono accettati valori più bassi di PAS se tollerati dal paziente. Bisogna comunque tenere conto della sicurezza e della tollerabilità del raggiungimento degli obiettivi terapeutici. Tali obiettivi terapeutici devono essere raggiunti in 3 mesi dall'inizio del trattamento farmacologico. Sono raccomandati valori di PAD < 80 mmHg in tutti i pazienti trattati (I, A).

[§]età > 40 anni

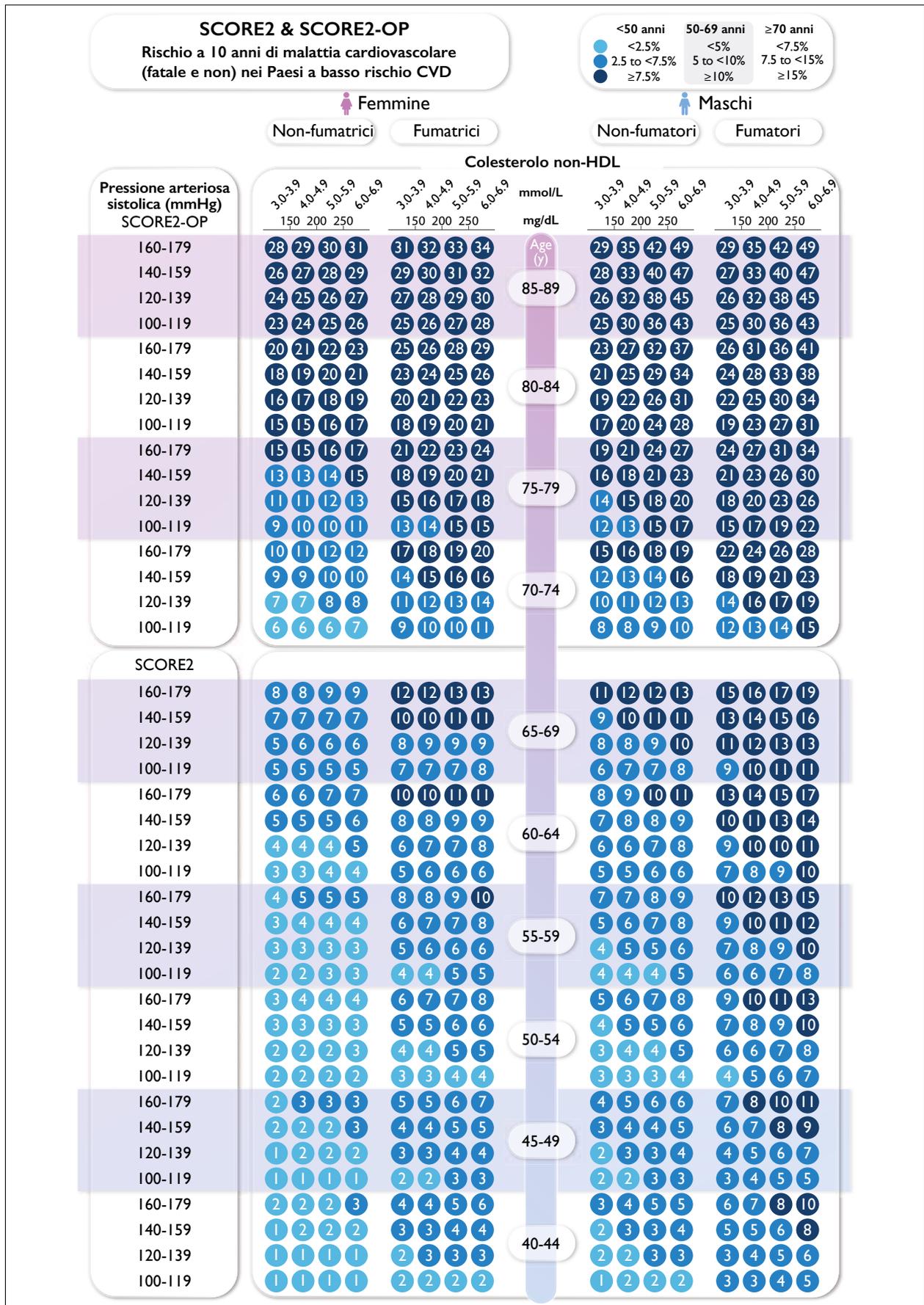


Figura 2. Algoritmi SCORE2 e SCORE2-OP. **Pannello A:** Paesi a basso rischio di malattia cardiovascolare
 Adattata da Visseren FLJ et al, Eur Heart J 2021;42(34):3227-337.

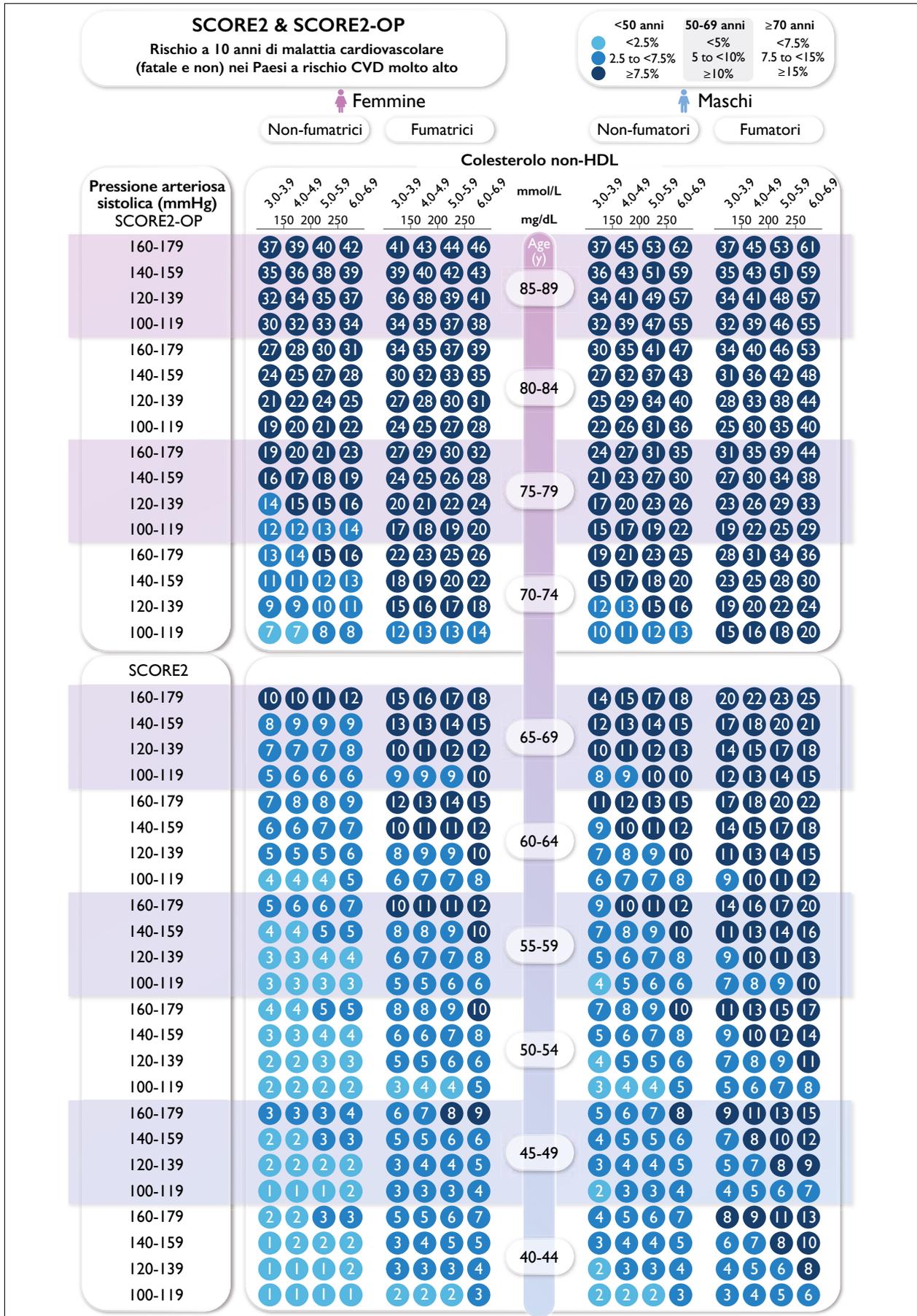


Figura 2. Algoritmi SCORE2 e SCORE2-OP. Pannello B: Paesi a rischio moderato di malattia cardiovascolare

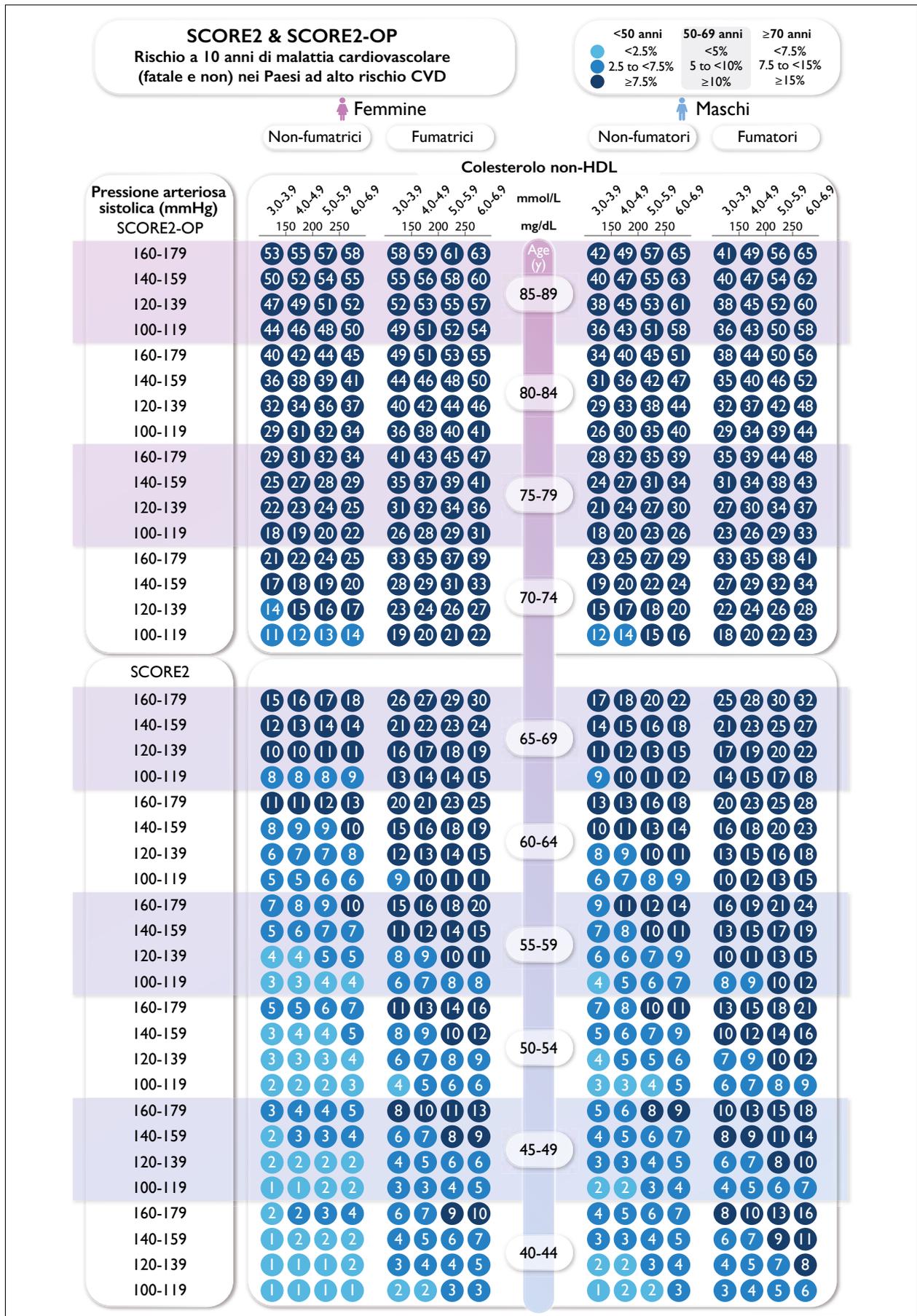


Figura 2. Algoritmi SCORE2 e SCORE2-OP. Pannello C: Paesi ad alto rischio di malattia cardiovascolare

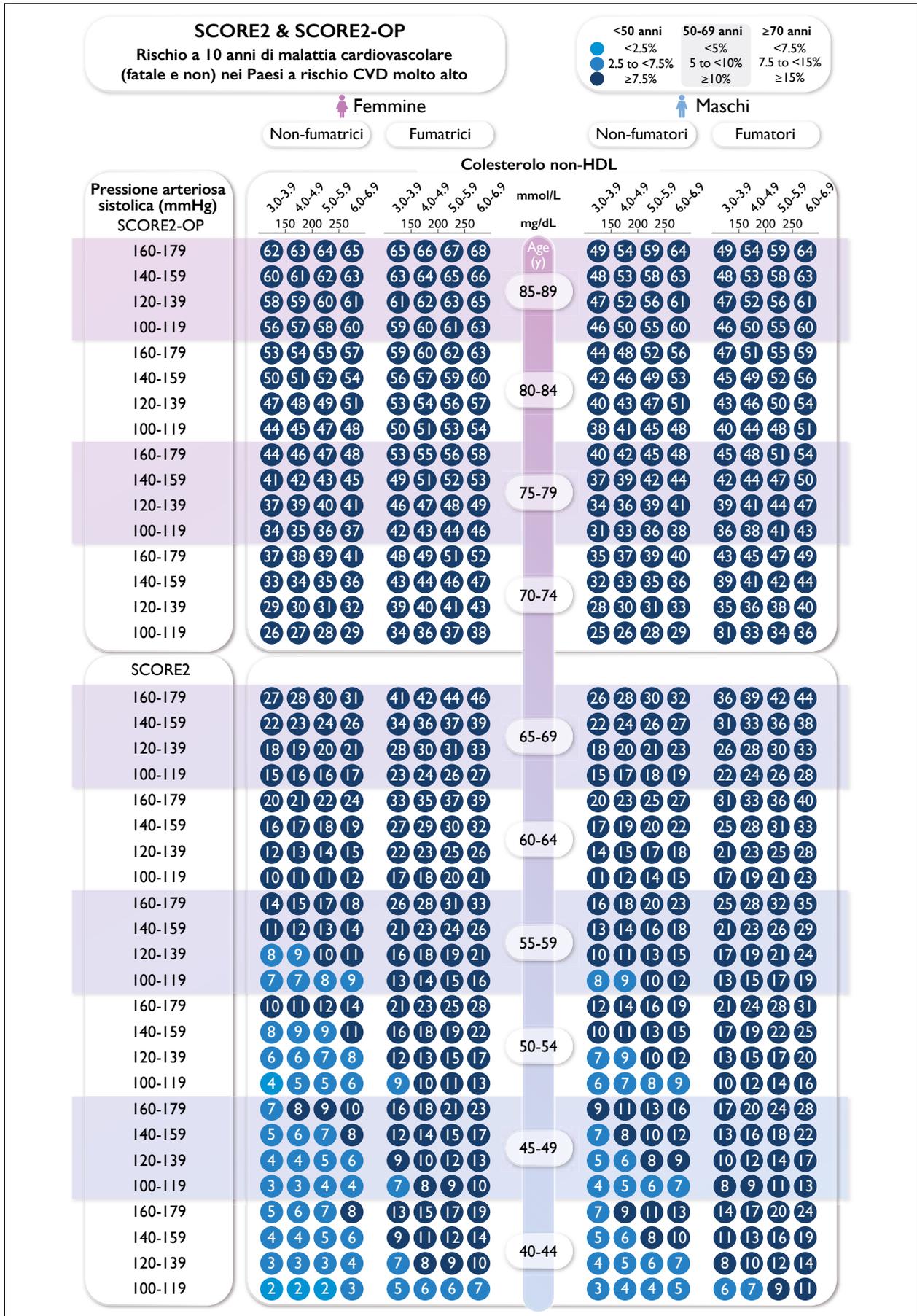


Figura 2. Algoritmi SCORE2 e SCORE2-OP. Pannello D: Paesi a rischio molto alto di malattia cardiovascolare

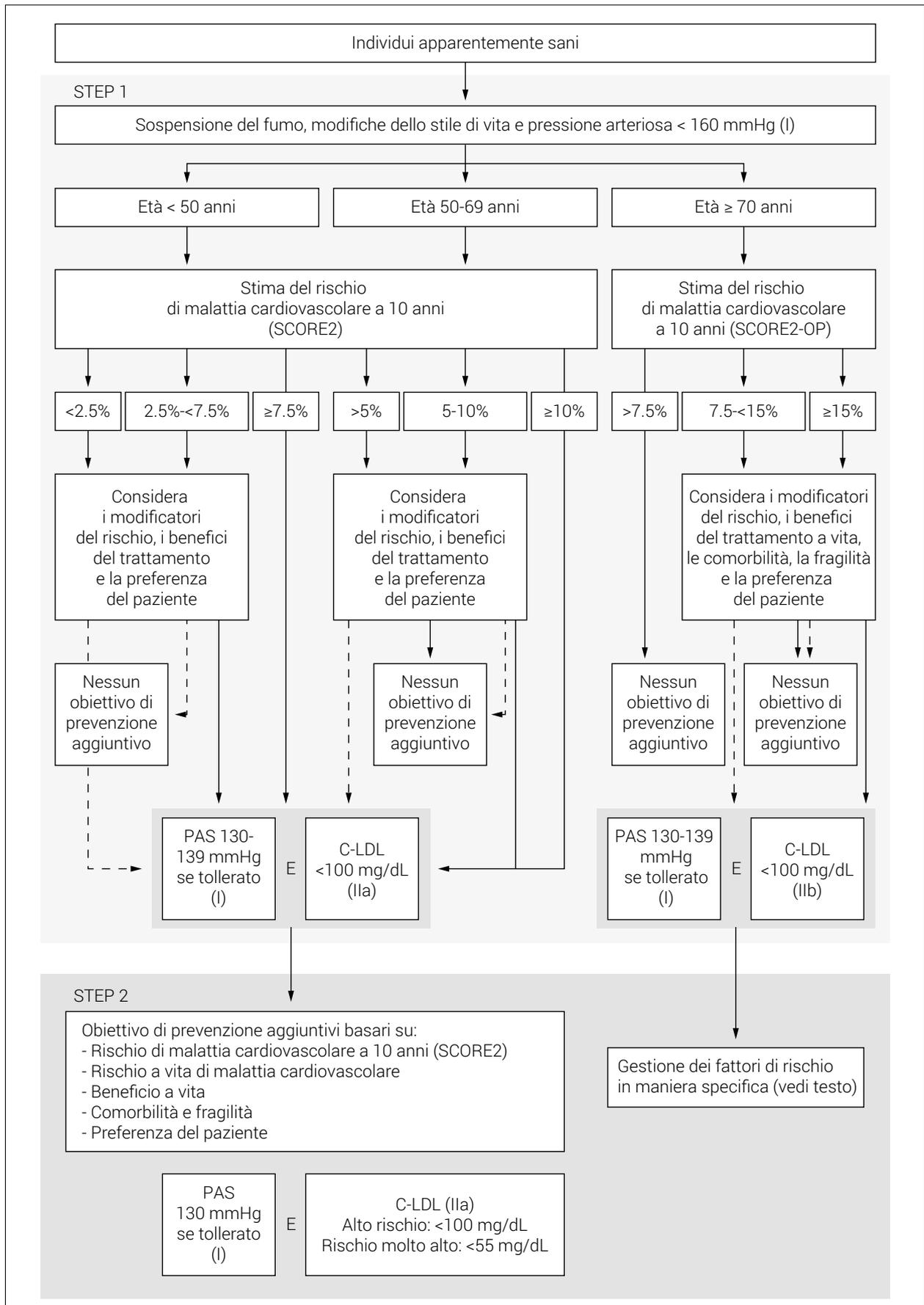


Figura 3. Gestione terapeutica per gli individui apparentemente sani di et  diversa.

C-LDL, colesterolo LDL; PAS, pressione arteriosa sistolica. Adattata da Visseren FLJ et al, Eur Heart J 2021;42(34):3227-337.

Tabella 2. Classificazione del rischio cardiovascolare basate sugli algoritmi SCORE2 e SCORE2-OP negli individui apparentemente sani di diverse età

Categorie di pazienti	< 50 anni	50-69 anni	≥ 70 anni
Rischio basso-moderato di malattia cardiovascolare	< 2.5%	< 5%	< 7.5%
Alto rischio di malattia cardiovascolare	2.5% - <7.5%	5 - <10%	7.5 - <15%
Rischio molto alto di malattia cardiovascolare	≥ 7.5%	≥ 10%	≥ 15%

Adattata da Visseren FLJ et al, Eur Heart J 2021;42(34):3227-337.

l'età è il principale fattore di impatto sul rischio di malattia cardiovascolare ed i benefici di trattamenti duraturi sono maggiori nei giovani, le soglie di rischio per iniziare il trattamento sono più basse nei giovani (**Tabella 2**).

Individui con MaCAs nota

Rientrano nella MaCAs diagnosticata clinicamente l'infarto miocardico acuto, la sindrome coronarica acuta, l'ictus ischemico o l'attacco ischemico transitorio (TIA), l'aneurisma dell'aorta, l'arteriopatia periferica, l'anamnesi di una pregressa rivascolarizzazione coronarica o di altre arterie. Per MaCAs documentata si intende l'evidenza di placche all'angiografia coronarica, all'ecocolordoppler carotideo (non un ispessimento medio-intimale) o alla TC delle coronarie. I pazienti con MaCAs nota devono essere considerati a rischio di malattia cardiovascolare alto o molto alto (I, A). Pertanto, l'astensione dal fumo di sigaretta, l'attuazione di uno stile di vita salutare ed il trattamento dei fattori di rischio sono raccomandati (I) in tutti i pazienti – STEP 1 – (**Tabella 1**). È raccomandata (I, B), inoltre, l'intensificazione del trattamento dei fattori di rischio per raggiungere gli obiettivi terapeutici – STEP 2 –, tenendo conto del rischio residuo a 10 anni di malattia cardiovascolare^k, del rischio cardiovascolare a vita e dei benefici del trattamento a vita^l,

dei modificatori del rischio, delle comorbidità, della fragilità e della preferenza del paziente (**Figura 1** e **Tabella 1**).

Individui con diabete mellito

I pazienti senza MaCAs nota o danno d'organo bersaglio grave^m:

- con insorgenza recente di malattia (< 10 anni) e con buon controllo glicemico sono da considerarsi a rischio moderato di malattia cardiovascolare;
- che non rispettano i criteri per rischio moderato, sono da considerarsi ad alto rischio di malattia cardiovascolare.

I pazienti con MaCAs nota e/o con danno d'organo bersaglio grave³ si devono considerare a rischio molto alto di malattia cardiovascolare. L'astensione dal fumo di sigaretta, l'attuazione di uno stile di vita salutare e il mantenimento di valori di HbA1c < 7% sono raccomandati (I, A) in tutti i pazienti con diabete mellito – STEP 1 –. L'intensificazione del trattamento dei fattori di rischio – STEP 2 – è raccomandato (I, B) e deve tenere conto del rischio residuo a 10 anni di malattia cardiovascolare, del rischio cardiovascolare a vita e dei benefici del trattamento a vitaⁿ, dei modificatori del rischio, delle comorbidità, della fragilità e della preferenza del paziente (**Figura 1** e **Tabella 1**).

La classificazione del rischio nei pazienti con diabete mellito

^j L'intensità del trattamento dovrebbe aumentare all'aumentare del rischio di malattia cardiovascolare; nel singolo individuo, comunque, non c'è un limite inferiore di rischio di malattia cardiovascolare che precluda il trattamento dei fattori di rischio, così come non c'è un limite massimo che costringa al trattamento dei fattori di rischio. La decisione di iniziare un intervento dipende dalla considerazione delle caratteristiche e delle preferenze dell'individuo.

^k Tale rischio residuo è molto variabile ed è influenzato dai classici fattori di rischio, dal sito della malattia cardiovascolare e dalla funzionalità renale. Per i pazienti con età ≥ 70 anni, un rischio alto a 10 anni può essere associato ad un più basso beneficio a vita assoluto dal trattamento per una più breve aspettativa di vita. Lo SMART (*Secondary Manifestation of Arterial Disease*) risk score può essere usato per la stima del rischio residuo cardiovascolare a 10 anni nei pazienti con MaCAs nota o l'EUROASPIRE (*European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events*) risk model per la stima del rischio a 2 anni di un evento cardiovascolare ricorrente nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica.

^l Possono essere usati il modello SMART-REACH o il modello DIAL nei pazienti con diabete mellito.

^m Il danno d'organo bersaglio si definisce grave se è presente almeno uno tra eGFR < 45 mL/min/1.73m² –indifferentemente dalla presenza o meno di albuminuria –, eGFR 46-59 mL/min/1.73m² e microralbuminuria – albuminuria/creatininuria 30-300 mg/g –, proteinuria – albuminuria/creatininuria > 300 mg/g –, presenza di danno microvascolare in almeno tre siti differenti.

ⁿ Il rischio residuo di malattia cardiovascolare a 10 anni può essere calcolato con lo SMART risk score, con l'ADVANCE risk score o con il modello DIAL; il rischio cardiovascolare a vita e dei benefici del trattamento a vita con il modello DIAL.

tipo 1 può seguire gli stessi criteri usati per il diabete mellito tipo 2, sebbene il livello di evidenza per i primi sia più basso.

Individui con insufficienza renale cronica

Si definisce insufficienza renale cronica la presenza di un'alterazione strutturale o funzionale presente per più di 3 mesi. La classificazione dell'insufficienza renale si basa sulla velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) stimata con formula CKD-EPI e sull'albuminuria (albuminuria/creatininuria *spot*)^o. Nei pazienti con insufficienza renale la malattia cardiovascolare è la principale causa di morbilità e mortalità; pertanto, si raccomanda in tutti i pazienti una valutazione appropriata sia per l'identificazione della MaCAs che per la progressione della malattia renale (I, C). I pazienti senza MaCAs o diabete mellito, ma con insufficienza renale cronica moderata, sono da considerarsi ad alto rischio cardiovascolare; i pazienti senza MaCAs o diabete mellito, ma con insufficienza renale cronica grave, sono da considerarsi a rischio cardiovascolare molto alto (**Figura 1 e Tabella 1**). Nei pazienti dializzati la gestione dei fattori di rischio cardiovascolare può essere come quella degli altri individui con insufficienza renale cronica, considerando, però, le possibili complicanze caratteristiche di questo stadio di malattia.

Individui con particolari comorbidità

Sia la **fibrillazione atriale che l'insufficienza cardiaca** sono associate ad un rischio aumentato di malattia cardiovascolare, così come la presenza dei classici fattori di rischio per MaCAs aumenta il rischio di sviluppare tali patologie. Si raccomanda, pertanto, di valutare la presenza di comorbidità cardiovascolari che, qualora presenti, dovrebbero essere curate per migliorare i sintomi e la prognosi in tutti i pazienti, sia con fibrillazione atriale (I, B) che con insufficienza cardiaca (I, A). Nei pazienti con un'insufficienza cardiaca di natura ischemica il rischio di malattia cardiovascolare è molto alto e giustifica l'attuazione di un regime terapeutico dei fattori di rischio, come negli individui in prevenzione secondaria per MaCAs^p.

Nei **pazienti oncologici** c'è una sovrapposizione tra i fattori di rischio per neoplasia e MaCAs. Il rischio cardiovascolare in questi pazienti dipende anche dall'utilizzo di farmaci cardiotossici (sia chemioterapia che radioterapia); pertanto, è raccomandato il monitoraggio della funzionalità cardiaca

sia con esami di laboratorio che strumentali, prima, durante e dopo tali terapie (I, B). Nei pazienti ad alto rischio – che hanno ricevuto alte dosi di antracicline, anche in combinazione con radioterapia – può essere presa in considerazione la cardioprotezione (IIb, B). L'identificazione dei fattori di rischio e l'ottimizzazione del profilo di rischio cardiovascolare è raccomandato in tutti i pazienti oncologici in trattamento (I, C).

I pazienti con **Bronco-Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO)** hanno un rischio 2-3 volte più alto di malattia cardiovascolare rispetto agli individui della stessa età, molto probabilmente come causa dell'infiammazione sistemica e dello *stress* ossidativo secondari che causano rimodellamento e rigidità vascolare, aterosclerosi e inducono uno stato protrombotico. Tenendo conto che la presenza della BPCO può influenzare l'accuratezza dei *test* diagnostici per malattia cardiovascolare, l'identificazione della MaCAs e dei rispettivi fattori di rischio è raccomandata in tutti i pazienti (I, C). L'utilizzo dei farmaci per BPCO (anti-muscarinici e anti- β adrenergici a lunga durata d'azione) non sembra essere correlato allo sviluppo di eventi avversi cardiovascolari.

La presenza di una **malattia infiammatoria** (soprattutto l'artrite reumatoide, ma anche la psoriasi e la spondilite anchilosante) aumenta il rischio di malattia cardiovascolare sia nelle riacutizzazioni che nella fase cronica; la valutazione del rischio di malattia cardiovascolare può essere considerato negli individui adulti con tali patologie (IIb, B). La stima del rischio cardiovascolare degli individui con artrite reumatoide dovrebbe, inoltre, essere moltiplicata per un fattore 1.5 (IIa, B). Ad eccezione della specifica terapia antinfiammatoria, la gestione della MaCAs dovrebbe seguire gli stessi principi degli individui considerati ad alto rischio di malattia cardiovascolare.

I pazienti con **ipercolesterolemia familiare** che hanno valori molto elevati di colesterolo sono da considerarsi ad alto rischio cardiovascolare e dovrebbero, pertanto, ricevere un'adeguata valutazione ed uno specifico approccio terapeutico (**Figura 1 e Tabella 1**).

Sono, inoltre, associate ad un aumentato rischio di MaCAs:

- l'**emicrania**, soprattutto se con aura; la sua presenza dovrebbe essere tenuta in considerazione nella valutazione del rischio di malattia cardiovascolare e la terapia contraccettiva combinata dovrebbe essere evitata nelle

^o Insufficienza renale cronica moderata: eGFR 30-44 mL/min/1.73m² o eGFR 45-59 mL/min/1.73m² e albuminuria/creatininuria 30-300 mg/g o eGFR \geq 60 mL/min/1.73m² e albuminuria/creatininuria > 300 mg/g.

Insufficienza renale cronica grave: eGFR < 30 mL/min/1.73m² o eGFR 30-44 mL/min/1.73m² e albuminuria/creatininuria > 30 mg/g.

^p Per le specifiche raccomandazioni terapeutiche nei pazienti con insufficienza cardiaca si prega di far riferimento alle Linee Guida specifiche – McDonagh TA et al., Eur Heart J 2021; 42: 3599-3726 –.

- pazienti con emicrania con aura (IIb, B);
- i **disturbi del sonno** o una durata anomala del sonno; negli individui con MaCAs, obesità e ipertensione è raccomandata una valutazione per i disturbi del sonno (I, C);
 - i **disturbi psichiatrici**; si raccomanda, pertanto, di considerare la loro influenza sulla stima del rischio cardiovascolare (I, C). Inoltre, lo sviluppo di malattia cardiovascolare è associato ad un rischio 2-3 volte maggiore di malattia psichiatrica; pertanto, si dovrebbe eseguire una valutazione almeno 2-4 volte all'anno.

Nelle femmine con una storia di **pre-eclampsia e/o ipertensione indotta dalla gravidanza** dovrebbe essere considerata la valutazione periodica per ipertensione arteriosa e diabete mellito (IIa, B); nelle femmine con storia di **sindrome dell'ovario policistico o diabete mellito gestazionale** dovrebbe essere considerata la valutazione periodica per diabete mellito (IIa, B); nelle femmine con **storia di aborto** può essere considerata la valutazione per ipertensione arteriosa e diabete (IIb, B). Nei maschi con **disfunzione erettile** dovrebbe essere considerata la stima del rischio di malattia cardiovascolare (IIa, C).

Modificatori del rischio cardiovascolare

Si definisce 'modificatore del rischio' un fattore o una caratteristica dell'individuo che può influenzare la stima del rischio cardiovascolare. Un modificatore del rischio può essere considerato utile se ne migliora la predittività, l'impatto sulla salute è evidente, è disponibile nella pratica clinica, le evidenze disponibili non sono influenzate dal *bias* di pubblicazione e i dati sono disponibili sia per aumento che per una riduzione del rischio. La valutazione della presenza di un modificatore del rischio assume ancora più rilevanza negli individui in cui la stima del rischio è vicino ai valori soglia per la decisione terapeutica.

Tra i modificatori del rischio:

- dovrebbe essere considerato lo *stress* (IIa, B), in quanto modifica il rischio di malattia cardiovascolare ed è associato allo sviluppo e la progressione della MaCAs;
- la valutazione del contenuto di calcio coronarico può essere considerata negli individui in cui la stima del rischio cardiovascolare è ai limiti dei valori soglia decisionali

(IIb, B); quando questa metodica non è disponibile, si dovrebbe considerare il doppler carotideo per la ricerca di placche^a (IIb, B);

- dovrebbe essere considerata la correzione della stima del rischio per i diversi gruppi etnici (IIa, B)^b: può essere, infatti, presente una variabilità nei fattori di rischio per MaCAs, in quanto in Europa molti individui hanno origini da Paesi esteri.⁶

Non è raccomandata la ricerca routinaria di altri potenziali modificatori del rischio cardiovascolare – punteggi di rischio genetici, marcatori ematici o urinari, *test* vascolari diversi da quelli sopra elencati – (III, B).

Bisogna, però, tenere in considerazione:

- la fragilità come condizione multiparametrica, indipendente dall'età e dalla multimorbilità che rende l'individuo più vulnerabile all'azione di fattori di *stress*; in tal senso, la fragilità è un potenziale modificatore del rischio cardiovascolare;
- la presenza di familiarità per MaCAs: essa rappresenta un semplice indicatore di rischio cardiovascolare, anche se migliora solo marginalmente la stima del rischio;
- la presenza di un basso *status* socioeconomico e di *stress* lavorativo, in quanto sono indipendentemente associati allo sviluppo di MaCAs in entrambi i sessi;
- l'esposizione all'inquinamento ambientale dell'aria e del suolo, in quanto è un potenziale modificatore del rischio cardiovascolare; i pazienti a rischio cardiovascolare (molto) alto possono essere incoraggiati ad evitare una lunga esposizione agli inquinanti (IIb, C), così come la valutazione del rischio cardiovascolare può essere considerata nelle zone in cui gli individui sono esposti per lungo tempo ad alti livelli di inquinanti (IIb, C). Si raccomanda, inoltre, di attuare misure per ridurre l'inquinamento atmosferico per ridurre la mortalità e la morbilità causata dalla malattia cardiovascolare (I, C).

Modifiche dello stile di vita^c

Attività fisica

È associata in modo inversamente proporzionale all'incidenza di diabete mellito tipo 2, alla morbilità e alla mortalità sia cardiovascolare che per ogni causa, indipendentemente

^a Si definisce placca carotidea un focale ispessimento $\geq 50\%$ della parete del vaso circostante o un focale aumento dell'ispessimento medio-intimale ≥ 1.5 mm che protrude nel lume.

^b In riferimento ai dati del recente studio inglese QRISK3; Asia del Sud: moltiplicare il rischio per 1.3 per gli Indiani e per il Bangladesh, per 1.7 per i Pakistani; altre parti dell'Asia: moltiplicare la stima del rischio per 1.1; Afro-Latinoamericani: moltiplicare la stima del rischio per 0.85; Africani e Cinesi: moltiplicare la stima del rischio per 0.7.

^c La metodologia e gli ambiti di attuazione delle modifiche dello stile di vita a livello di popolazione seguono delle diverse raccomandazioni a seconda della tipologia di intervento – Supplementary data; *European Heart Journal* (2021) 00, 1-21 –.

dall'età o dal sesso.

L'attività fisica aerobica può essere **lieve** – camminata (< 4.7 km/h) o lavori domestici di lieve intensità –, **moderata** – camminata (4.1-6.5 km/h), bicicletta (15 km/h), dipingere/ decorare, passare l'aspirapolvere, giardinaggio, *golf*, *tennis* (in coppia), ballo in sala, aerobica in acqua – o **vigorosa** – marcia, *jogging*, corsa, bicicletta (> 15 km/h), nuoto, *tennis* (singolo).

Per ridurre la mortalità cardiovascolare, e per ogni causa, e la morbilità:

- è raccomandata l'esecuzione di attività fisica aerobica per gli adulti di tutte le età (I, A)^t;
- è raccomandato ridurre il tempo in posizione seduta e di praticare almeno attività fisica lieve durante il giorno (I, B).

Gli esercizi di resistenza, associati all'attività fisica aerobica, sono raccomandati per ≥ 2 volte a settimana per ridurre la mortalità per ogni causa (I, B)^u.

Alimentazione

L'alimentazione influisce sul rischio cardiovascolare principalmente attraverso i fattori di rischio. Una dieta sana (Mediterranea o similare) è raccomandata in tutti gli individui per ridurre il rischio cardiovascolare (I, A).

Si raccomanda, inoltre, di:

- sostituire grassi saturi con grassi insaturi per ridurre il rischio di malattia cardiovascolare (I, A)^v;
- ridurre l'introduzione di sale per ridurre la pressione arteriosa ed il rischio di malattia cardiovascolare (I, A)^w;
- di assumere uno schema dietetico basato su prodotti a base vegetale, ricchi di fibre – grano intero, frutta, verdura, legumi e noci – (I, B)^x;
- ridurre l'assunzione di *alcol* ad un massimo di 100 g a settimana (I, B)^y;
- assumere pesce, preferibilmente ricco di Omega 3, almeno una volta a settimana e ridurre l'assunzione di carne processata (I, B)^z;
- ridurre l'assunzione di zuccheri liberi ad un massimo del 10% del totale delle calorie assunte (I, B).

L'assunzione di 3-4 tazzine di caffè probabilmente non è dannosa, mentre l'assunzione di più di 9 al giorno è associata ad un aumentato rischio di mortalità per MaCAs.

Riduzione del peso corporeo

La restrizione calorica è alla base del calo ponderale, ma l'attività fisica è essenziale per prevenire l'aumento di peso^{aa}.

Tra le diete ipocaloriche abbiamo quelle con lo scopo di:

- ridurre il rischio di MaCAs (Mediterranea o similari);
- modificare l'introito di grassi e carboidrati^{bb};
- preservare la massa muscolare magra e stimolare la

^t Almeno 150-300 minuti a settimana di attività fisica aerobica di moderata intensità e 75-150 minuti di attività fisica aerobica di vigorosa entità (I, A). Il beneficio aumenta all'aumentare della durata dell'attività fisica. Se tale raccomandazione non può essere rispettata, l'individuo deve praticare un grado di attività fisica consona alla propria condizione fisica (I, B). Negli individui con vita sedentaria si raccomanda un aumento graduale della durata e dell'intensità dell'attività fisica praticata. Si dovrebbe considerare l'utilizzo di interventi sullo stile di vita – attività di gruppo, consulenza telefonica, dispositivi per il tracciamento dell'attività eseguita – (IIa, B).

^u Sono suggerite da 1 a 3 serie di 8-12 ripetizioni al 60-80% del massimo sforzo per una varietà di 8-10 esercizi differenti coinvolgenti i maggiori gruppi muscolari. Negli anziani si suggerisce di iniziare con una serie da 10-15 ripetizioni al 40-50% del massimo sforzo e si raccomanda di combinare in un'unica seduta attività fisica aerobica, esercizi di resistenza e di equilibrio per prevenire le cadute.

^v < 10% del totale delle calorie assunte. L'assunzione di acidi grassi *trans* dovrebbe essere ridotta al minimo.

^w La quantità di sale da assumere raccomandata è < 5 g al giorno; quella ideale è di circa 3 g al giorno. La riduzione della pressione arteriosa attesa da una dieta iposodica è di 5.8 mmHg negli individui ipertesi e di 1.9 mmHg negli individui normotesi.

^x 30-45 g di fibre al giorno, preferibilmente da grano intero (un pasto ricco di fibre può ridurre la risposta glicemica post-prandiale e abbassare i valori di trigliceridi); ≥ 200 g di frutta al giorno (≥ 2-3 porzioni al giorno); ≥ 200 g di verdure al giorno (≥ 2-3 porzioni al giorno); 30 g di noci non salate al giorno. I *trial* di intervento non hanno confermato l'effetto benefico sulla MaCAs di un supplemento di vitamine A, B ed E.

^y Questo limite non ha differenza di sesso. L'assunzione di quantità superiori di *alcol* è associata in maniera direttamente proporzionale al rischio di ictus, cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca ed altre patologie cardiovascolari. Negli astemi il rischio di malattia cardiovascolare è il più basso.

^z L'assunzione di carne rossa dovrebbe essere ridotta ad un massimo di 350-500 g a settimana; l'assunzione di carne processata dovrebbe essere ridotta al minimo.

^{aa} Diete povere di carboidrati possono avere il vantaggio di controllare l'appetito, ridurre i trigliceridi e ridurre la necessità di medicine per il diabete mellito ma, essendo chetogeniche, necessitano della supervisione di un medico o di uno specialista.

^{bb} Bisogna ricordare il paradosso dell'obesità per cui la riduzione di peso è associata ad un'aumentata mortalità negli anziani. In quest'ultima categoria di individui si dovrebbe dare maggior enfasi ad un adeguato apporto nutrizionale e al mantenimento della massa muscolare.

sazietà (dieta iperproteica);

- concentrarsi su specifici gruppi alimentari (frutta e verdura);
- ridurre l'apporto calorico per specifici periodi di tempo (digiuno intermittente).

Tutte queste diete forniscono generalmente la stessa riduzione di peso e l'effetto tende a diminuire dopo 12 mesi, ad eccezione della dieta Mediterranea, i cui effetti tendono a permanere nel tempo.

Negli individui sovrappeso o obesi è raccomandata una riduzione di peso per ridurre la pressione arteriosa, i livelli di colesterolo ed il rischio di diabete mellito tipo 2 e, quindi, per migliorare il profilo di rischio cardiovascolare (I, A). Per raggiungere tale riduzione di peso si raccomanda una dieta sana (I, A). La chirurgia bariatrica dovrebbe essere considerata negli individui obesi ad alto rischio, in cui le modifiche dello stile di vita non hanno garantito una riduzione di peso duratura (IIa, B). In Europa sono stati approvati alcuni farmaci da aggiungere alla dieta per perdere peso (orlistat, naltrexone/bupropione, alte dosi di liraglutide); tali farmaci possono essere utilizzati in casi specifici, tenendo conto dei possibili effetti collaterali.

Trattamento dei disturbi psichiatrici

I disturbi psichiatrici sono associati ad un rischio aumentato di malattia cardiovascolare e ad una prognosi peggiore, così come la somministrazione di un trattamento specifico ne riduce il rischio. Nei pazienti con disturbi psichiatrici e MaCAs si raccomanda una valutazione multidisciplinare (I, B); sono necessarie un'attenzione ed un supporto particolari per migliorare l'aderenza alle modifiche dello stile di vita e ai regimi terapeutici (I, C); i pazienti con *stress* dovrebbero seguire un percorso di psicoterapia per migliorare gli obiettivi cardiovascolari e ridurre l'impatto dei sintomi da *stress* (IIa, B). I pazienti con cardiopatia ischemica e depressione moderata-grave dovrebbero essere valutati per iniziare il trattamento con gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) (IIa, B). Nei pazienti con depressione maggiore e insufficienza cardiaca, gli SSRI, gli inibitori selettivi della ricaptazione della noradrenalina (SNRI) e gli antidepressivi triciclici non

sono raccomandati (III, B), in quanto associati ad un rischio aumentato di morte per cause cardiache e per ogni causa. Alcuni farmaci per le malattie psichiatriche sono associati con un rischio aumentato di morte cardiaca improvvisa.

Trattamento dei fattori di rischio cardiovascolare

Colesterolo

Prima di iniziare il trattamento farmacologico è necessario escludere la presenza di cause secondarie di dislipidemia (ipotiroidismo, abuso di *alcol*, diabete mellito, sindrome di Cushing, malattie epatiche o renali, uso di farmaci) ed intraprendere delle modifiche dello stile di vita comprendenti anche una dieta congrua. Tra i farmaci per il trattamento della dislipidemia abbiamo: gli inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A (statine), i fibrati, le resine sequestranti gli acidi biliari (colestiramina), gli inibitori selettivi dell'assorbimento del colesterolo (ezetimibe) e gli inibitori della proteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9 – alirocumab, evolocumab)^{cc}. Questi ultimi sono stati recentemente introdotti nella pratica clinica per la loro efficacia nel ridurre notevolmente sia i livelli di C-LDL che il rischio di MaCAs, ma non la mortalità cardiovascolare o per tutte le cause (Tabella 3, Figure 4 e 5)⁷⁻¹¹.

Altri due farmaci sono stati recentemente approvati per il trattamento delle dislipidemie: l'acido bempedoico (inibitore orale della sintesi del colesterolo) e l'inclisiran (RNA che inibisce la traduzione della proteina PCSK9).

La prescrizione di una statina al più alto dosaggio tollerato^{dd} è raccomandata per raggiungere i valori *target* di C-LDL specifici (I, A). Se i valori *target* non sono raggiunti con la sola statina, si raccomanda l'associazione di ezetimibe^{ee} (I, B) o della colestiramina (IIb, C).

Il trattamento con statine nei pazienti anziani (≥ 70 anni) con MaCAs segue le stesse raccomandazioni dei pazienti più giovani (I, A) e può essere considerato in prevenzione primaria nei pazienti anziani ad alto rischio^{ff} (IIb, B). I dosaggi iniziali di statine devono essere ridotti in presenza di insufficienza renale^{gg} e/o di potenziali interazioni farmacologiche

^{cc} Riduzione percentuale media del C-LDL: dosi moderate di statine, ~ 30%; alte dosi di statine, ~ 50%, alte dosi di statine + ezetimibe, ~ 65%; iPCSK9, ~ 60%; iPCSK9 + alte dosi di statine, ~ 75%; iPCSK9 + alte dosi di statine + ezetimibe, ~ 85%.

^{dd} Gli effetti collaterali sono rari e comprendono la miopatia, l'aumento della glicemia e dell'HbA1c (effetto dose dipendente e probabilmente secondario al lieve aumento di peso) e l'aumento degli indici di funzionalità epatica.

^{ee} Nei pazienti con diabete mellito tale associazione dovrebbe essere considerata (IIa, B).

^{ff} In questa popolazione, valori di C-LDL *target* < 100 mg/dL sembrano ragionevoli. Nei pazienti giovani (< 70 anni) la terapia con statine è raccomandata in prevenzione primaria indipendentemente dal livello di rischio. Nei pazienti con età < 40 anni e diabete mellito tipo 1 o 2 con evidenza di danno d'organo bersaglio e valori di C-LDL > 100 mg/dl la terapia con statina può essere considerata se una gravidanza non è pianificata (IIb, C).

Tabella 3. Caratteristiche degli inibitori della proteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9)

Molecole attualmente disponibili	Alirocumab – 75 mg e 150 mg Evolocumab – 140 mg
Modalità d'azione	Bloccando l'interazione tra PCSK9 e i recettori per C-LDL, aumenta l'assorbimento epatico di LDL
Riduzione dal basale di:* - C-LDL - C-non-HDL - Apolipoproteina B - Trigliceridi	≈ 60% ≈ 50% ≈ 50% ≈ 20%
Riduzione del rischio di:° - Infarto miocardico - Ictus ischemico - Rivascolarizzazione coronarica - Morte per ogni causa - Morte per causa cardiovascolare	RR 0.80, 95% CI 0.74–0.86; I ² = 0%; p < 0.0001 RR 0.78, 95% CI 0.67–0.89; I ² = 0%; p = 0.0005 RR 0.83, 95% CI 0.78–0.89; I ² = 0%; p < 0.0001 RR 0.89, 95% CI 0.75–1.04; I ² = 13%; p = 0.15 RR 0.94, 95% CI 0.84–1.06; I ² = 0%; p = 0.34
Indicazioni di utilizzo	1. In aggiunta alla terapia massimale: - è raccomandata in prevenzione secondaria (I, A); - è raccomandata nei pazienti con ipercolesterolemia familiare a rischio molto alto (I, C); - può essere considerata in prevenzione primaria nei pazienti a rischio molto alto che non siano affetti da ipercolesterolemia familiare (IIb, C). 2. Può essere considerata nei pazienti con intolleranza alla statina (IIb, C)

RR, Rischio Relativo

*Derivati da Robinson JG et al., N Eng J Med 2015;372:1489-99

°Derivati da Guedeney P et al., Euro Heart J 2019; 0: 1-9

(I, C). Nelle donne in età fertile che stanno considerando la gravidanza o che non usano un'adeguata contraccezione non è raccomandata la terapia con statine (III, C).

Riguardo agli iPCSK9, nei pazienti che non abbiano raggiunto i valori *target* di C-LDL nonostante la terapia massimale con statina ed ezetimibe, la loro associazione:

- è raccomandata in prevenzione secondaria (I, A);
- è raccomandata nei pazienti con ipercolesterolemia familiare^{hh} a rischio molto alto (I, C);
- può essere considerata in prevenzione primaria nei pazienti a rischio molto alto che non siano affetti da ipercolesterolemia familiare (IIb, C).

Nei pazienti con intolleranza alla statina si dovrebbe considerare l'utilizzo di ezetimibe (IIa, B) o può essere considerata l'aggiunta di un iPCSK9 (IIb, C).

Nei pazienti ad alto rischio con ipertrigliceridemia (> 200 mg/dL) le statine sono raccomandate come farmaco di prima scelta (I, A). L'aggiunta dei fibrati può essere considerata nei pazienti con valori *target* di C-LDL e ipertrigliceridemia (IIb, B). L'aggiunta degli Omega-3 può essere considerata

nei pazienti ad alto rischio con valori di trigliceridi > 135 mg/dL nonostante un adeguato stile di vita e la terapia con statina (IIb, B).

Iperensione arteriosa

Nei pazienti con valori normali-alti di pressione arteriosa o con ipertensione arteriosa sono raccomandate le modifiche dello stile di vita (I, A). L'inizio del trattamento farmacologico è raccomandatoⁱⁱ:

- nei pazienti con ipertensione arteriosa stadio ≥ 2 (I, A)
- nei pazienti con ipertensione arteriosa stadio 1, tenendo in considerazione il rischio assoluto cardiovascolare, la stima del beneficio a vita e la presenza di danno d'organo bersaglio (I, C).

L'iniziale obiettivo terapeutico raccomandato è di raggiungere valori < 140/90 mmHg in tutti i pazienti; successivamente, gli obiettivi sono specifici per età e comorbidità (I, A) (**Tabella 1**). Si raccomanda di iniziare il trattamento con una combinazione di due farmaci (preferibilmente in una singola compressa), eccetto che nei pazienti molto

^{gg} L'utilizzo di statine da sole o in associazione ad ezetimibe è raccomandato nei pazienti con insufficienza renale cronica stadio 3-5 non dializzati (I, A). Tali terapie dovrebbero essere continuate, soprattutto in pazienti con MaCAs (IIa, C). Nei pazienti dializzati senza evidenza di MaCAs non è raccomandato iniziare la terapia con statine (III, A).

^{hh} Diagnosi con Dutch Lipid score: > 8 punti, diagnosi definitiva; 6-8 punti, diagnosi probabile; 3-5 punti, diagnosi possibile.

ⁱⁱ L'unica differenza di sesso da tenere in considerazione nel trattamento dell'ipertensione arteriosa è la possibilità di non utilizzare farmaci potenzialmente teratogenici in gravidanza, soprattutto nel primo trimestre. Inoltre, si deve considerare la possibilità della comparsa o peggioramento dell'ipertensione arteriosa durante l'uso di contraccettivi orali.

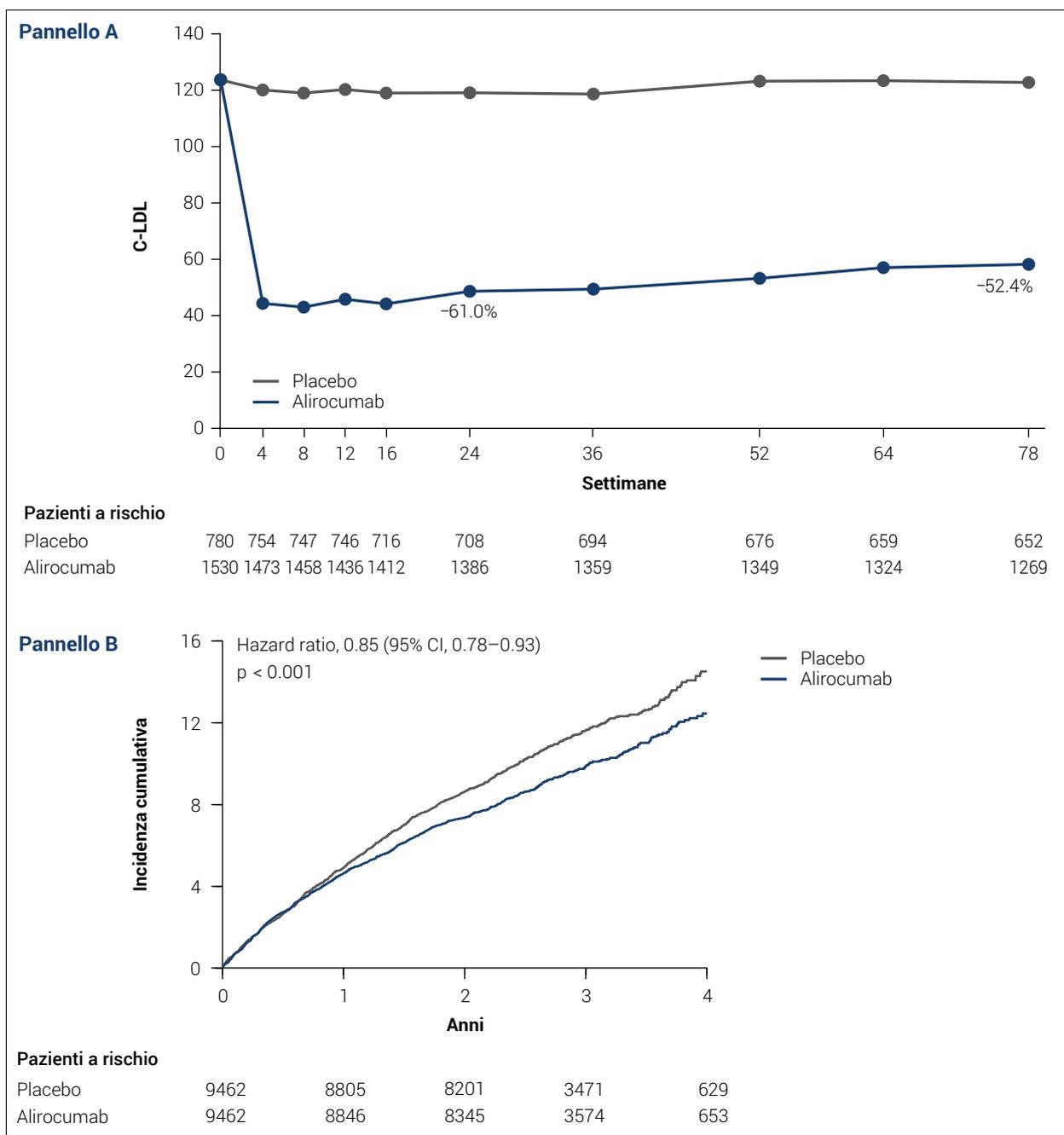


Figura 4. Efficacia di Alirocumab.

Adattata da Robinson JG et al, *N Engl J Med* 2015;372(16):1489-99 e Schwartz GG et al, *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097-107.

anziani (≥ 80 anni), fragili e quelli con ipertensione arteriosa stadio 1 (soprattutto se PAS < 150 mmHg) a basso rischio (I, B). La combinazione preferibile è quella di un

inibitore del sistema renina-angiotensina (ACE-inibitore o sartano) con un calcio-antagonista o un diuretico^{jj} (I, A). Se non vengono raggiunti i valori *target*, si raccomanda

^{jj} Possono essere usate anche altre combinazioni tra le 5 maggiori classi di farmaci antipertensivi – ACE-inibitori, sartani, beta-bloccanti (da usare in caso di specifiche indicazioni: insufficienza cardiaca, angina, cardiopatia ischemica, fibrillazione atriale, donne incinte o che stanno pianificando una gravidanza), calcio-antagonisti, diuretici tiazidici o similtiazidici –. Nei pazienti con cardiopatia ischemica gli ACE-inibitori o sartani sono raccomandati (I, A) in caso di ipertensione arteriosa e i beta-bloccanti in caso di disfunzione del ventricolo sinistro o insufficienza cardiaca sistolica (I, A). Nei pazienti con arteriopatia degli arti inferiori gli ACE-inibitori o i sartani dovrebbero essere considerati (IIa, B), mentre i beta-bloccanti dovrebbero essere usati con cautela in caso di malattia critica. L'utilizzo del più alto dosaggio tollerato approvato di un ACE-inibitore o sartano è raccomandato nei pazienti con ipertensione arteriosa, diabete mellito e albuminuria (I, B).

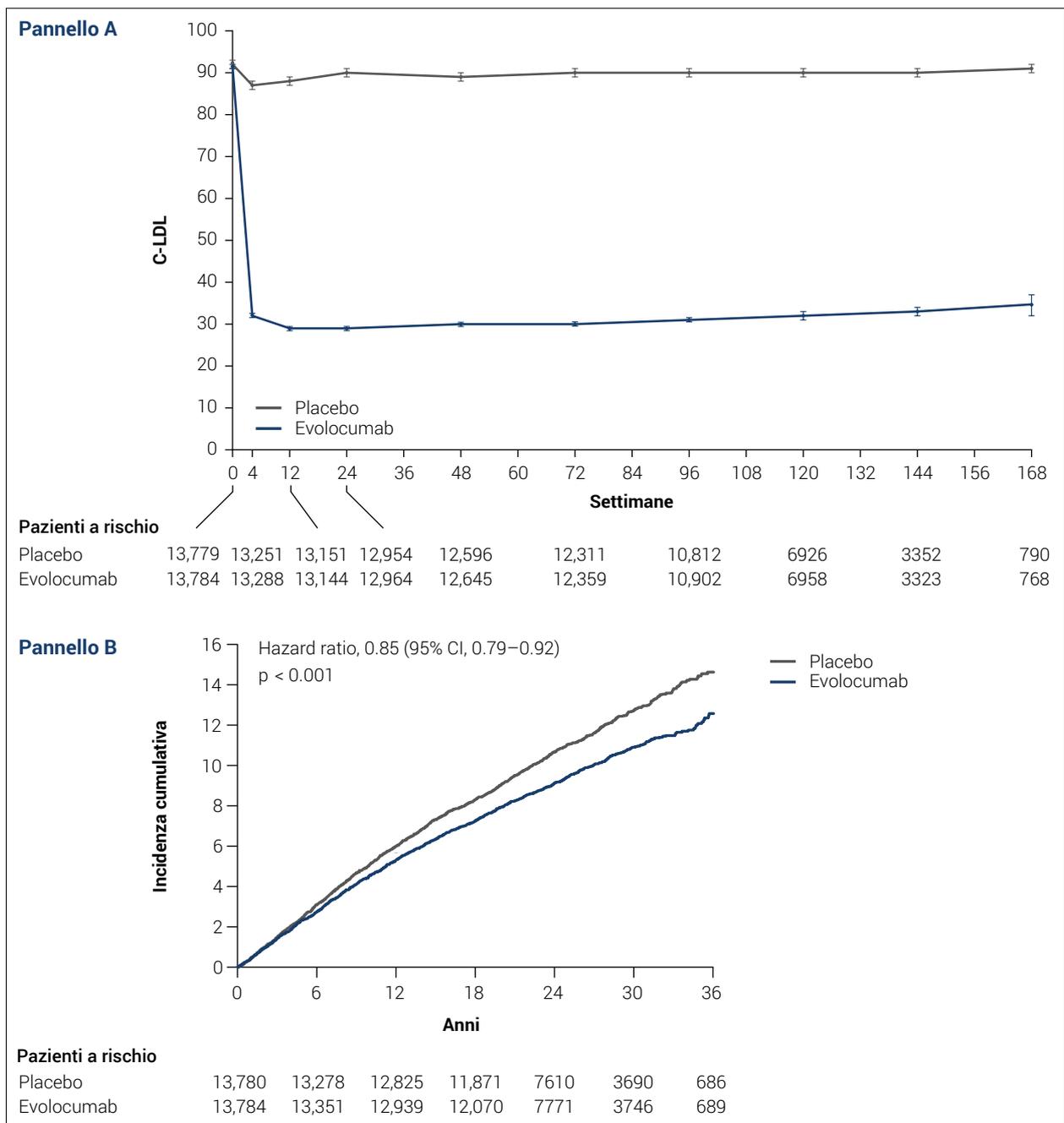


Figura 5. Efficacia di Evolocumab.

Adattata da Sabatine MS et al, N Engl J Med 2017;376(18):1713-22.

di aggiungere un terzo farmaco (ACE-inibitore o sartano + calcio antagonista + diuretico), preferibilmente in un'unica compressa (I, A). Se i valori *target* non sono ancora raggiunti, si raccomanda di aggiungere lo spironolattone^{kk} (I, B). La combinazione di due inibitori del sistema renina-angiotensina non è raccomandata (III, A). Dopo aver

raggiunto il controllo dell'ipertensione arteriosa, la visita di controllo deve essere almeno annuale e deve includere una valutazione dei fattori di rischio, della presenza di danni d'organo bersaglio e deve rafforzare l'aderenza alle modifiche dello stile di vita.

^{kk} Se lo spironolattone non è tollerato, è raccomandato aggiungere un altro diuretico (amiloride), un alfa-bloccante o beta-bloccante, la clonidina o aumentare le dosi del diuretico già somministrato (I, B). La denervazione renale e la terapia *device-based* può essere considerata in casi particolari. L'ipertensione arteriosa è definita resistente quando non è controllata da ≥ 3 farmaci ed è confermata dal monitoraggio ambulatoriale o domiciliare; ha una prevalenza < 10% dei pazienti trattati.

Diabete mellito

Si raccomandano modifiche dello stile di vita comprendenti la sospensione del fumo, una dieta ricca di fibre e povera di grassi saturi, attività fisica aerobica e attività fisica^{II} (I, A). Si raccomanda una riduzione dell'introito calorico per ridurre il peso corporeo o prevenire l'aumento di peso (I, B).

La metformina^{mm}:

- è raccomandata come prima linea di trattamento nei pazienti senza MaCAs, insufficienza renale cronica o insufficienza cardiaca (I, B);

- in assenza di controindicazioni, dovrebbe essere considerata nei pazienti con diabete mellito tipo 2 e MaCAs (IIa, B).

Recentemente sono stati introdotti nella pratica clinica due categorie di farmaci, gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (iSGLT2) e gli agonisti del recettore GLP1 (GLP1-RA), anche per la loro efficacia nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari in specifiche categorie di pazienti (**Tabella 4 e 5, Figure 6 e 7**).^{12,13} In particolare, gli iSGLT2 o GLP-1RAⁿⁿ:

Tabella 4. Caratteristiche degli iSGLT2

Molecole attualmente disponibili	Canaglifozin 100 mg e 300 mg Dapaglifozin 5 mg e 10 mg Empaglifozin 10 mg e 25 mg
Modalità d'azione	Riduce il riassorbimento del glucosio nel tubulo renale prossimale con una concomitante riduzione del riassorbimento del sodio; ciò stimola una diuresi osmotica
Nei pazienti con MaCAs, riduzione del rischio di:* - Eventi cardiovascolari maggiori ^o - Danno renale o morte per causa renale - Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca e morte cardiovascolare	HR 0.86, 95% CI 0.80–0.93; I ² = 0%; p = 0.0002 HR 0.56, 95% CI 0.47–0.67; I ² = 0%; p < 0.0001 HR 0.76, 95% CI 0.69–0.84; I ² = 0%; p < 0.0001
Nei pazienti con fattori di rischio, riduzione del rischio di:* - Eventi cardiovascolari maggiori ^o - Danno renale o morte per causa renale - Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca e morte cardiovascolare	HR 1.00, 95% CI 0.87–1.16; I ² = 0%; p = 0.98 HR 0.54, 95% CI 0.42–0.71; I ² = 0%; p < 0.0001 HR 0.84, 95% CI 0.69–1.01; I ² = 0%; p < 0.0634
Indicazioni di utilizzo	Nei pazienti con diabete mellito tipo 2: 1. Sono raccomandati - in presenza di MaCAs per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari e cardiorenali (I, A); - in presenza di insufficienza renale cronica per migliorare il rischio di MaCAs e degli eventi cardiorenali (I, A); - in presenza di insufficienza cardiaca a ridotta frazione di eiezione per ridurre il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e di morte per cause cardiovascolari (I, A). 2. Dovrebbero essere considerati in assenza di MaCAs, insufficienza renale cronica o insufficienza cardiaca sulla base del rischio stimato futuro di eventi cardiovascolari e cardiorenali (IIa, B) 3. Possono essere considerati in presenza di danno d'organo bersaglio per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari e la mortalità (IIb, B)

Eventi cardiovascolari maggiori = infarto miocardico, ictus ischemico e morte per causa cardiovascolare; CI, intervallo di confidenza; HR, hazard ratio; iSGLT2, inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2, MaCAs, malattia cardiovascolare aterosclerotica.

*Derivati da Zelniker TA et al, Lancet 2019; 393: 31-39

^oGli eventi cardiovascolari maggiori includono infarto miocardico, ictus ischemico e morte per causa cardiovascolare

^{II} Ad eccezione del controllo glicemico, la prevenzione della MaCAs nei pazienti con diabete mellito segue gli stessi principi degli individui senza diabete mellito. Un intenso regime di cambiamento dello stile di vita con una perdita di circa 10 Kg di peso corporeo è responsabile della regressione del diabete mellito tipo 2 nel 46% dei casi nel primo anno e del 36% dei casi nel secondo anno.

^{mm}La metformina non è raccomandata nei pazienti con diabete mellito tipo 1 ad elevato rischio cardiovascolare, in quanto non riduce la progressione dell'ispessimento medio-intimale.

ⁿⁿ L'efficacia di iSGLT2 e GLP-1RA è indipendente dal valore basale di HbA1c e dall'uso concomitante di metformina. In pazienti selezionati con diabete mellito tipo 1, l'uso degli iSGLT2 può essere complementare a quello dell'insulina per migliorare il controllo metabolico. Tra gli iSGLT2 abbiamo canaglifozin, dapaglifozin, empaglifozin. L'efficacia degli iSGLT2 sembra essere correlata più ad un effetto sull'emodinamica cardiorenale che sull'aterosclerosi; gli effetti collaterali sono rari, ad eccezione delle infezioni del tratto

Tabella 5. Caratteristiche degli GLP1-RA

Molecole attualmente disponibili	Dulaglutide 0.75 mg, 1.5 mg Exenatide 5 mcg, 10 mcg Liraglutide 6 mg Lixisenatide 10 mcg e 20 mcg Semaglutide 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg
Modalità d'azione	Stimola la secrezione di insulina glucosio-dipendente e riduce la secrezione di glucagone, lo svuotamento gastrico e l'appetito
Nei pazienti con MaCAs, riduzione del rischio di:* - Eventi cardiovascolari maggiori [°] - Morte per causa cardiovascolare - Ictus ischemico (fatale e non) - Infarto miocardico (fatale e non)	HR 0.88, 95% CI 0.82–0.94; I ² = 40.9%; p < 0.0001 HR 0.88, 95% CI 0.81–0.96; I ² = 13.5%; p = 0.003 HR 0.84, 95% CI 0.76–0.93; I ² = 0%; p < 0.0001 HR 0.91, 95% CI 0.84–1.00; I ² = 27.4%; p = 0.043
Indicazioni di utilizzo	Nei pazienti con diabete mellito tipo 2: - sono raccomandati in presenza di MaCAs per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari (I, A); - possono essere considerati in presenza di danno d'organo bersaglio per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari e la mortalità (IIb, B); - dovrebbero essere considerati in assenza di MaCAs, insufficienza renale cronica o insufficienza cardiaca sulla base del rischio stimato futuro di eventi cardiovascolari e cardiorenali (IIa, B).

CI, intervallo di confidenza; HR, hazard ratio; GLP1-RA, agonisti del recettore GLP1; MaCAs, malattia cardiovascolare aterosclerotica.

*Derivati da Kristensen SL et al., Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7: 776-785.

[°]Gli eventi cardiovascolari maggiori includono infarto miocardico, ictus ischemico e morte per causa cardiovascolare

- sono raccomandati nei pazienti con diabete mellito tipo 2 e MaCAs per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari e cardiorenali (I, A);
- possono essere considerati nei pazienti con diabete mellito tipo 2 e danno d'organo bersaglio per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari e la mortalità (IIb, B);
- dovrebbero essere considerati nei pazienti con diabete mellito tipo 2 senza MaCAs, insufficienza renale cronica o insufficienza cardiaca sulla base del rischio stimato futuro di eventi cardiovascolari e cardiorenali (IIa, B)^{pp}.

Gli iSGLT2^{qq}:

- sono raccomandati nei pazienti con diabete mellito tipo 2 e insufficienza renale cronica per migliorare il rischio di MaCAs e degli eventi cardiorenali (I, A);
- sono raccomandati nei pazienti con diabete mellito tipo 2 e scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione per ridurre il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e di morte per cause cardiovascolari (I, A).

Terapia antitrombotica e antinfiammatoria

Tra i farmaci antiaggreganti più largamente utilizzati abbiamo l'acido acetilsalicilico (ASA) (inibitore ciclossigenasi) e il clopidogrel, prasugrel e ticagrelor (inibitori del recettore P2Y₁₂)^{14,15}. Tra gli altri farmaci studiati abbiamo gli inibitori della glicoproteina II_bIII_a (abciximab, eptifibatide e tirofiban) e gli inibitori delle fosfodiesterasi (cilostazolo, dipiridamolo). Recentemente è stato anche valutato l'uso di basse dosi di rivaroxaban (inibitore del fattore X attivato), da solo o in associazione all'aspirina, per la riduzione degli eventi cardiovascolari in pazienti con MaCAs nota (**Tabella 6 e Figura 8**)¹⁶. In **prevenzione primaria** la terapia con basse dosi di ASA può essere considerata nei pazienti con diabete mellito a rischio cardiovascolare alto o molto alto, in assenza di chiare controindicazioni (IIb, A). Negli individui a rischio cardiovascolare basso/moderato, invece, la terapia antiaggregante non è raccomandata per l'aumentato rischio emorragico (III, A).

genito-urinario – pertanto i pazienti devono essere avvertiti riguardo all'importanza di una adeguata igiene –. Tra gli effetti collaterali degli GLP1-RA abbiamo nausea e vomito che possono essere ridotti da un aumento graduale del dosaggio; il rischio di ipoglicemia può essere ridotto con la riduzione del dosaggio della sulfanilurea o dell'insulina. I trial randomizzati controllati sull'uso degli inibitori DDP4 hanno dimostrato una non-inferiorità ma non superiorità rispetto agli eventi cardiovascolari; inoltre, si è verificato un aumento del tasso di ospedalizzazione per scompenso cardiaco nei pazienti con saxagliptin.

^{pp} Calcolato mediante l'ADVANCE risk score o il modello DIAL.

^{qq} I trial randomizzati su Canaglifozin e dapaglifozin hanno dimostrato la loro efficacia nei pazienti con insufficienza renale cronica e quelli su dapaglifozin ed empaglifozin nei pazienti con scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione.

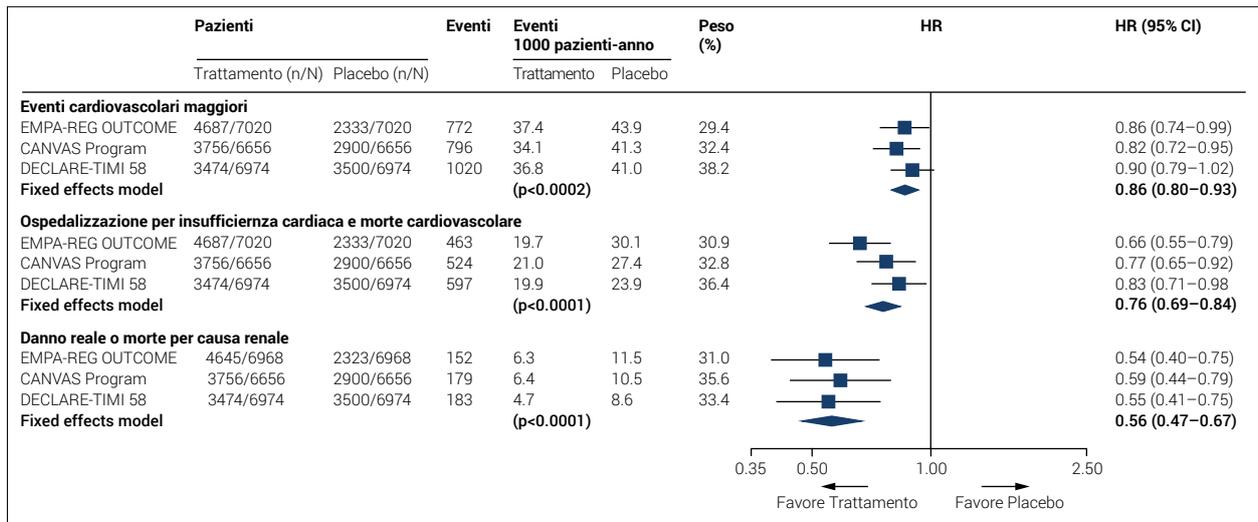


Figura 6. Efficacia e sicurezza degli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (iSGLT2).

Adattata da Zelniker TA et al, Lancet 2019;393(10166):31-9.

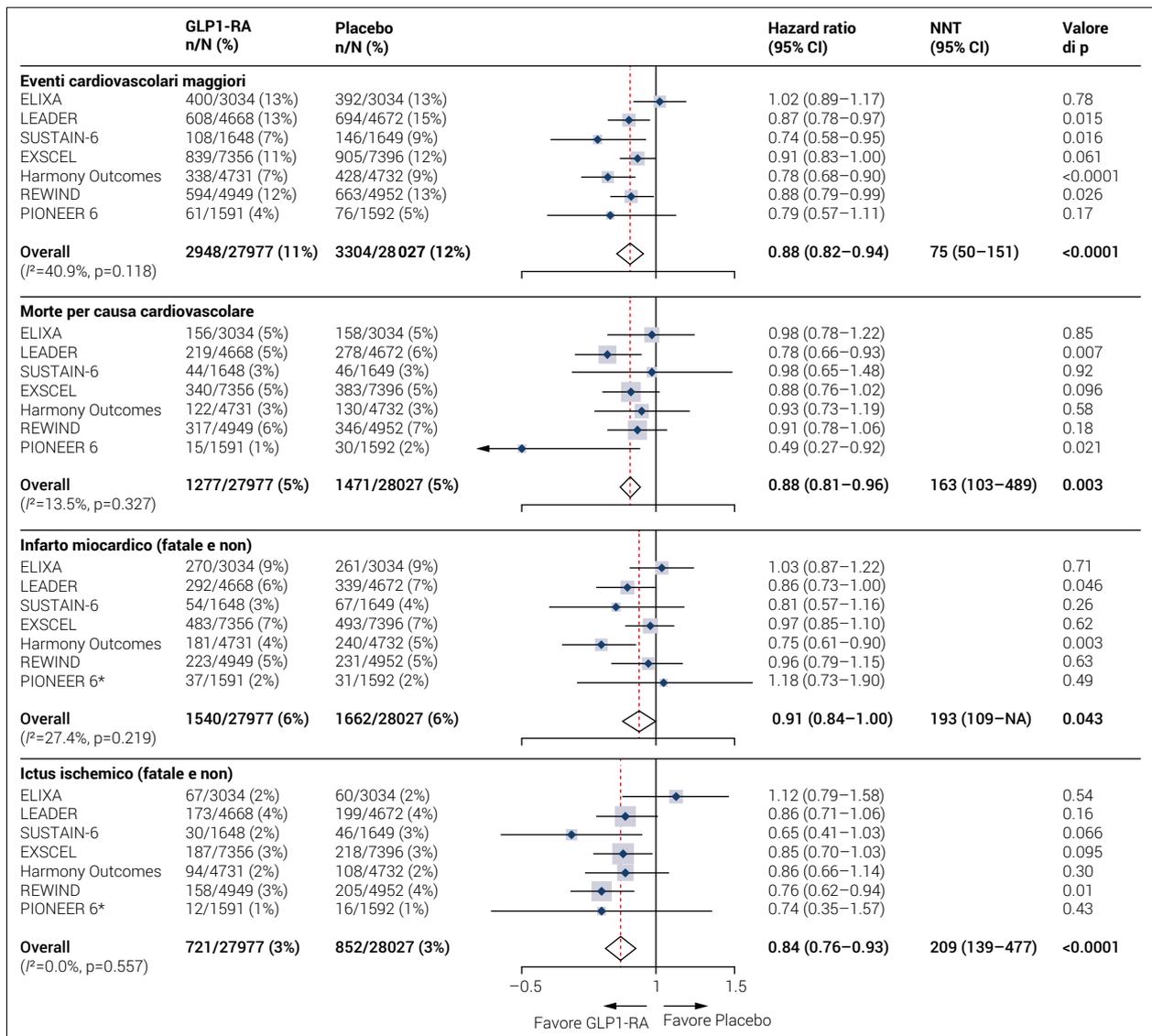


Figura 7. Efficacia degli agonisti del recettore GLP1 (GLP1-RA).

Adattata da Kristensen SL et al, Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7(10):776-85.

Tabella 6. Caratteristiche del rivaroxaban.

Molecole attualmente disponibili	Rivaroxaban 2.5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg
Modalità d'azione	Inibitore del fattore X attivato
Rivaroxaban+Aspirina vs Aspirina, riduzione del rischio di:* - Eventi cardiovascolari maggiori - Morte per causa cardiovascolare - Ictus ischemico - Infarto miocardico - Sanguinamento maggiore	HR 0.76, 95% CI 0.66–0.86; p < 0.001 HR 0.78, 95% CI 0.64–0.96; p = 0.02 HR 0.58, 95% CI 0.44–0.76; p < 0.001 HR 0.86, 95% CI 0.70–1.05; p = 0.14 HR 1.70, 95% CI 1.40–2.05; p < 0.001
Indicazioni di utilizzo	L'aggiunta di rivaroxaban 2.5 mg bid all'aspirina: - nella malattia coronarica per la prevenzione secondaria a lungo termine, in assenza di un alto rischio di sanguinamento, dovrebbe essere considerata nei pazienti ad alto rischio di eventi ischemici ricorrenti (IIa, A) e può essere considerata nei pazienti a rischio moderato di eventi ischemici ricorrenti (IIb, A); - nell'arteriopatia degli arti inferiori può essere considerata nei pazienti con diabete mellito e arteriopatia sintomatica cronica (IIb, B).

CI, intervallo di confidenza; HR, hazard ratio.

*Derivati da Eikelboom JW et al., N Engl J Med 2017; 377: 1319-30.

°Gli eventi cardiovascolari maggiori includono infarto miocardico, ictus ischemico e morte per causa cardiovascolare

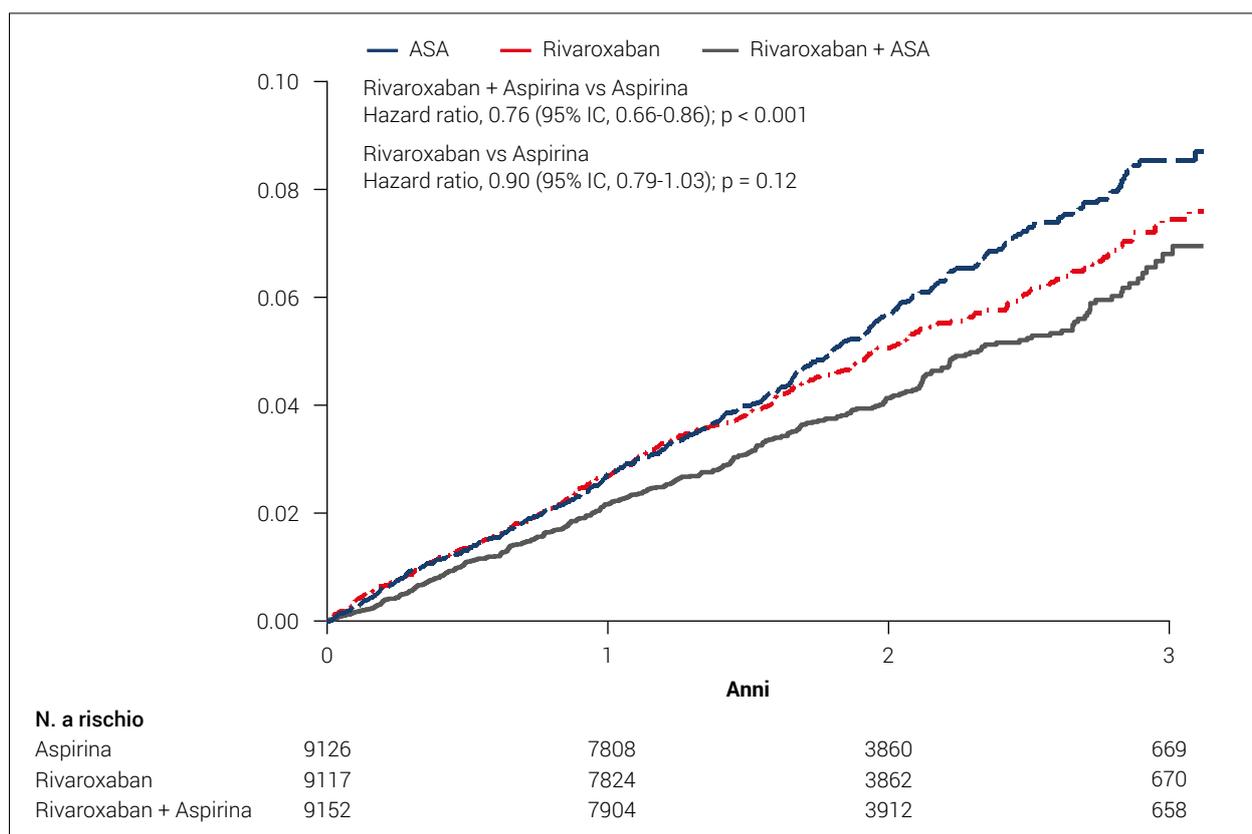


Figura 8. Efficacia di Rivaroxaban per la riduzione degli eventi cardiovascolari in pazienti con MaCAs nota.

Adattata da Eikelboom JW et al, N Engl J Med 2017;377(14):1319-30.

Per la **prevenzione secondaria** della malattia cardiovascolare, in generale, sono raccomandate l'ASA 75-100 mg (I, A) o il clopidogrel 75 mg, in caso di intolleranza ad ASA (I, B). In particolare, nella malattia coronarica:

- ASA è raccomandato nei pazienti con pregresso infarto del miocardio o pregressa rivascolarizzazione miocardica (I, A) e può essere considerato nei pazienti con evidenza di placche coronariche alla coroTC in assenza di

anamnesi di pregresso infarto del miocardio o pregressa rivascolarizzazione miocardica (IIb, C);

- la doppia terapia antiaggregante con un inibitore P2Y₁₂ (preferibilmente prasugrel o ticagrelor) in associazione ad ASA è raccomandato per 12 mesi, a meno che non siano presenti controindicazioni – rischio di sanguinamento – (I, A);
- nei pazienti con sindrome coronarica cronica sottoposti a PCI in elezione è raccomandata l'aggiunta di clopidogrel 75 mg (prasugrel e ticagrelor possono essere considerati in caso di interventi complessi) ad ASA per 6 mesi dopo lo *stenting* coronarico, indifferente dal tipo di *stent*, a meno che non sia necessaria una durata minore (1-3 mesi) per il rischio o il verificarsi di un sanguinamento a rischio di vita (I, A);
- l'aggiunta ad ASA di un secondo farmaco antitrombotico (inibitore P2Y₁₂ o basse dosi di rivaroxaban – 2.5 mg bid –) per la prevenzione secondaria a lungo termine, in assenza di un alto rischio di sanguinamento, dovrebbe essere considerata nei pazienti ad alto rischio di eventi ischemici ricorrenti (IIa, A) e può essere considerata nei pazienti a rischio moderato di eventi ischemici ricorrenti (IIb, A).

Nella malattia cerebrovascolare:

- nei pazienti con ictus o TIA non-cardioembolico è raccomandata la terapia con ASA, con dipiridamolo + ASA o con clopidogrel (I, A);
- nei pazienti con ictus minore o TIA (**Figura 9**), la doppia terapia con ASA e clopidogrel o con ASA e ticagrelor, per 3 settimane dopo l'evento acuto, dovrebbe essere considerata (IIa, A).

Nell'arteriopatia degli arti inferiori:

- la terapia antiaggregante è raccomandata nei pazienti sintomatici (I, C);
- la doppia terapia antiaggregante per 1 mese è raccomandata solo dopo una procedura interventistica (indifferente dal tipo di *stent* usato);
- può essere considerata la terapia con aspirina 100 mg e con rivaroxaban 2.5 mg bid nei pazienti con diabete mellito e arteriopatia sintomatica cronica (IIb, B);
- la terapia antiaggregante non è raccomandata nei pazienti asintomatici.

La terapia con inibitori di pompa protonica è raccomandata nei pazienti che ricevono terapia antiaggregante ad alto rischio di sanguinamento gastrointestinale (I, A). Gli inibitori di pompa protonica che inibiscono CYP2C19 (omeprazolo e esomeprazolo) possono ridurre la risposta farmacodinamica al clopidogrel; pertanto, la co-somministrazione di questi due farmaci non è raccomandata, sebbene tale interazione non sembri inficiare il rischio di eventi ischemici.

La colchicina a basse dosi (0.5 mg al giorno) può essere considerata in prevenzione secondaria della malattia cardiovascolare, soprattutto se i fattori di rischio non sono controllati sufficientemente o in caso di un evento ricorrente durante terapia ottimale (IIb, A).

Fumo di sigaretta

Data l'associazione con la MaCAs, si raccomanda l'astensione dal fumo di tabacco (I, A) indipendentemente dal verificarsi di un aumento di peso^{rr} (I, B). Nei fumatori ai quali è fornito un *follow-up* di supporto dovrebbe essere considerato l'uso di terapia supplementiva con nicotina, con vareniclina e bupropione, anche in combinazione^{ss} (IIa, A). Evidenze recenti suggeriscono che l'uso della sigaretta elettronica è più efficace della terapia supplementiva con nicotina per smettere di fumare, anche se saranno necessarie più evidenze sul lungo termine e si dovrebbe evitare l'uso combinato con le sigarette.

Programmi di riabilitazione

Nei pazienti con MaCAs, dopo un evento cardiovascolare e/o un intervento di rivascolarizzazione, e nei pazienti con insufficienza cardiaca (soprattutto se a ridotta frazione di eiezione) si raccomanda la partecipazione ad un programma di riabilitazione cardiaca completo e multidisciplinare sotto controllo medico, per migliorare il rischio di ulteriori eventi (I, A). Per migliorare la partecipazione e l'aderenza ai programmi di riabilitazione dovrebbero essere usate delle specifiche metodologie – avvio del programma subito dopo la dimissione ospedaliera, visite di controllo, messaggi di promemoria – (IIa, B). Inoltre, per lo stesso obiettivo possono essere considerate la riabilitazione domiciliare e la telemedicina (IIb, B).

^{rr} L'aumento del rischio di MaCAs successivo all'aumento di peso dopo la sospensione del fumo (generalmente circa 5 Kg) non riduce il beneficio derivante dall'astensione dal fumo di tabacco. Anche il fumo passivo dovrebbe essere evitato il più possibile.

^{ss} La terapia supplementiva con nicotina, con vareniclina e bupropione non aumenta il rischio di eventi cardiovascolari gravi durante il trattamento. La terapia supplementiva con nicotina può essere somministrata tramite gomme da masticare, cerotti, spray nasale, capsule sublinguali. L'efficacia è aumentata in caso di utilizzo combinato di modalità di somministrazione diverse e in caso di utilizzo di gomme da masticare contenenti 4 mg di nicotina. L'efficacia è anche aumentata quando è utilizzata terapia telefonica e consulenza individuale. La vareniclina può essere somministrata al dosaggio di 1 mg bid per 12 settimane con un buon profilo di tollerabilità. Anche dosi più basse sono efficaci e riducono gli effetti collaterali (generalmente nausea). La citisina è efficace per smettere di fumare, ma le evidenze disponibili, ad oggi, sono limitate.

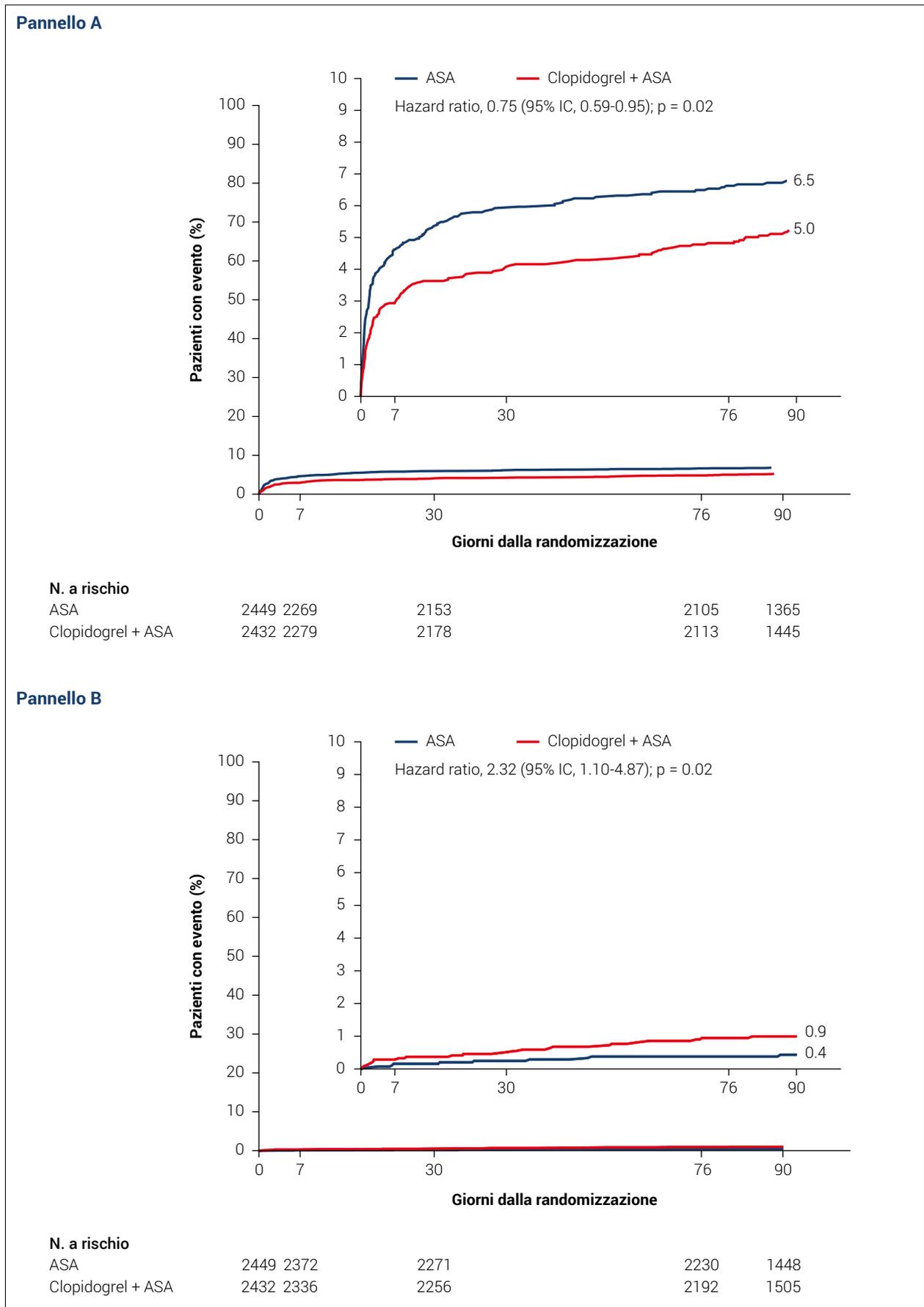


Figura 9. Efficacia e sicurezza di Clopidogrel + ASA nei pazienti con ictus minore o attacco ischemico transitorio ad alto rischio. Adattata da SC Johnston et al, N Engl J Med 2018;379:215-25.

Conclusioni

Le raccomandazioni riportate nella presente Linea Guida si concentrano principalmente, ma non esclusivamente, sull'identificazione e sulla gestione dei fattori di rischio, sulla stima e sulla classificazione del rischio di malattia cardiovascolare nelle diverse categorie di individui. Gli obiettivi terapeutici dovranno essere individualizzati ed attuati tramite un procedimento graduale, tenendo conto

di tutti i fattori che possano modificare il rischio o inficiare la risposta ad uno specifico trattamento. Sebbene i clinici siano incoraggiati a tenere in considerazione le raccomandazioni presenti in questa Linea Guida, si deve precisare che la decisione definitiva sulla gestione del singolo individuo deve essere presa dal professionista medico, anche in accordo con il paziente e/o con la persona che se ne prende cura.

References

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337.
2. Linton M, Yancey P, Davies S. The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis. [Updated 2019 Jan 3]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343489/>
3. Flint AC, Conell C, Ren X, Banki NM, Chan SL, Rao VA, et al. Effect of Systolic and Diastolic Blood Pressure on Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med*. 2019;381(3):243-51.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104.
5. Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, Zethelius B, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2018;379(7):633-44.
6. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ*. 2017;357:j2099.
7. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097-107.
8. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1489-99.
9. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22.
10. Guedeney P, Giustino G, Sorrentino S, Claessen BE, Camaj A, Kalkman DN, et al. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2019.
11. Chan JC, Piper DE, Cao Q, Liu D, King C, Wang W, et al. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(24):9820-5.
12. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393(10166):31-9.
13. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(10):776-85.
14. Hall R, Mazer CD. Antiplatelet drugs: a review of their pharmacology and management in the perioperative period. *Anesth Analg*. 2011;112(2):292-318.
15. Bhatt DL, Topol EJ. Current role of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. *JAMA*. 2000;284(12):1549-58.
16. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319-30.

© 2022 Clinical Practice

Registrazione del Tribunale di Milano n. 60 del 17.02.2019

BIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO Anno IV | n. 02 | 2022

Editore

Clinical Network Srl

Via Gallarate, 106

20151 Milano

Tel. +39 02 3669 2890

Redazione@clinicalnetwork.it

Direttore Scientifico

Augusto Martellini

Segreteria di redazione

Marta Agostani

Responsabile di redazione

Mauro Pignataro

Redazione

Antonella Laudano

Gioia Lenzi

Sono riservati all'Editore tutti i diritti di divulgazione, traduzione e riproduzione con ogni procedimento (Art. 13 L.d.A.). Copie per uso personale del lettore (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo del periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata dall'Editore. Tutte le figure e le tabelle sono tratte integralmente dalle fonti bibliografiche citate in didascalia e sono state modificate graficamente, a eccezione di quelle elaborate da dati tratti dalla fonte bibliografica citata. L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione. L'Editore e il suo organico hanno posto la massima cura nella compilazione del contenuto di questa pubblicazione; tuttavia, declinano la responsabilità per ogni eventuale utilizzo della pubblicazione stessa e per eventuali errori, omissioni o inesattezze e per le conseguenze che da ciò possono derivare. Ogni prodotto menzionato deve essere utilizzato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

ISSN 2785-0897 (Online)

ISSN 2785-3047 (Printed)