



## 1 Malattie cardiovascolari: passato, presente e futuro

EUGENE BRAUNWALD

### LA NASCITA, 1

I primi sviluppi, 1  
La nascita di una specialità, 2

### IMAGING CARDIACO, 2

Il passato, 2  
Il presente, 2

### PROCEDURE INVASIVE, 2

Cateterismo cardiaco, 2  
Intervento coronarico percutaneo, 3  
Chirurgia cardiovascolare, 3  
Commenti, 3

### IPERTENSIONE, 3

Il passato, 3  
Il presente, 4  
Il futuro, 4

### CARDIOPATIA VALVOLARE, 4

Il passato, 4  
Il presente, 4

### ARITMIE, 5

Il passato, 5  
Il presente, 5

### DISLIPIDEMIE, 5

Il passato, 5  
Il presente, 6  
Il futuro, 6

### INFARTO MIOCARDICO ACUTO, 6

Fattori di rischio coronarico, 7

### INSUFFICIENZA CARDIACA (IC), 7

Il passato, 7  
Il presente, 8

### CIRCOLAZIONE ASSISTITA, 8

Il passato, 8  
Il presente, 8  
Il futuro, 8

### GENOMICA E GENETICA, 9

Il presente, 9  
Il futuro, 9  
Medicina di precisione, 9

### PREVENZIONE PRIMORDIALE, 9

Il presente, 9  
Il futuro, 9

### INFIAMMAZIONE, 9

Il passato, 9  
Il presente, 9  
Il futuro, 10

### EMATOPOIESI CLONALE, 10

### INTELLIGENZA ARTIFICIALE, 10

Il presente, 10  
Il futuro, 10

### CONCLUSIONI, 11

### BIBLIOGRAFIA, 12

## LA NASCITA

Sebbene il cuore sia stato riconosciuto come organo vitale già nelle prime fasi della storia dell'uomo, la sua funzione non è stata compresa, ma è stata ampiamente dibattuta nel corso dei millenni. Nel 1628, William Harvey, un medico londinese (Fig. 1.1) che si era formato nella grande scuola di Medicina di Padova, in Italia, pubblicò una monografia, *De Motu Cordis, Trattato anatomico sul movimento del cuore e del sangue*<sup>1</sup>, che concludeva semplicemente: "Il sangue nel corpo dell'animale si muove continuamente in circolo e la funzione del cuore è quella di realizzare questo movimento pompando". Harvey basò questa conclusione su studi anatomici dettagliati che includevano le valvole nelle vene che sembravano permettere al sangue di fluire solo verso il cuore. Condusse esperimenti su esseri umani e conigli e successivamente stimò la gittata cardiaca. È importante notare che Harvey ha realizzato la prima grande ricerca basata su ipotesi in biologia. Sebbene le sue scoperte, mentre era in vita, non furono uniformemente accettate, oggi sono considerate uno dei trionfi scientifici dell'alto Rinascimento, insieme ai lavori di Isaac Newton e Galileo Galilei.

La conclusione di Harvey fu avvalorata da due scoperte. La prima fu la descrizione della circolazione capillare nel 1661 da parte di Marcello Malpighi,<sup>2</sup> che identificò quest'ultimo collegamento anatomico della catena circolatoria. L'altra, di Richard Lower nel 1668, riguardava il ruolo della circolazione polmonare nel cambiamento del colore del sangue quando è esposto all'aria nei polmoni.<sup>3</sup>

## I primi sviluppi

Nel 1733, Steven Hales misurò la pressione arteriosa e venosa nei cavalli e in altri mammiferi.<sup>4</sup> L'auscultazione "diretta" (ponendo l'orecchio sul precordio) per sentire il battito cardiaco fu utilizzata più tardi nel XVIII secolo. L'esame cardiaco subì un'evoluzione dopo il 1823, quando René Laennec, un medico francese, descrisse lo stetoscopio.<sup>5</sup> Nella sua monografia del 1775 sulla pianta "guanto di volpe" (*Digitalis purpurea*), William Withering ne descrisse l'efficacia nel trattamento di pazienti affetti da "idropisia", cioè edema, presumibilmente dovuto a insufficienza cardiaca (*Heart Failure*, HF).<sup>6</sup> William Heberden descrisse l'angina nel 1772<sup>7</sup> e 40 anni dopo il primo articolo del primo numero del *New England Journal of Medicine* di John Warren, un medico di Boston trattò questo sintomo.<sup>8</sup> Tuttavia, l'angina non sembra essere stata riconosciuta frequentemente.<sup>9</sup> Nel 1879, F.A. Mahomed descrisse l'ipertensione non associata a malattia renale, precursore di quella che oggi viene definita ipertensione primaria o essenziale.<sup>10</sup> A metà e fine del XIX secolo furono descritte diverse aritmie importanti. Tra queste, la bradicardia grave da Stokes nel 1854 e la fibrillazione ventricolare (FV) da MacWilliams nel 1887<sup>11</sup>.

Alla fine del XIX secolo, i fisiologi e i clinici conoscevano la depolarizzazione e la ripolarizzazione elettrica del cuore ed erano in grado di riconoscere alcune aritmie cardiache attraverso l'auscultazione e la palpazione del polso. Sapevano anche che l'ipertensione poteva verificarsi sia in presenza che in assenza di malattia renale avanzata e che poteva essere associata a ipertrofia ventricolare. Erano riconosciute le



FIGURA 1.1 William Harvey (1578-1657).

cardiopatie congenite e valvolari, l'angina pectoris e l'HF. Tuttavia, la malattia cardiovascolare non era considerata molto comune; veniva trattata con il riposo a letto, la digitale, i nitrati e talvolta la morfina.

## La nascita di una specialità

Il decennio che va dal 1895 al 1905, a cavallo tra il XIX e il XX secolo, è stato probabilmente il più importante nella storia della cardiologia, grazie alla scoperta di tre tecnologie di importanza critica. Nel 1895, Wilhelm Roentgen,<sup>12\*</sup> un fisico tedesco, scoprì l'uso dei raggi X, la prima tecnica per l'imaging di parti del corpo in esseri umani vivi, consentendo di stimare le dimensioni e la forma del cuore. La misurazione non invasiva della pressione arteriosa (PA) fu sviluppata da Riva Rocci, un medico italiano, nel 1896<sup>13</sup>, e da Korotkoff in Russia nel 1905.<sup>14</sup> La prima registrazione dell'elettrocardiogramma utilizzando un galvanometro a corda fu riportata da Willem Einthoven,<sup>\*</sup> un fisiologo clinico olandese, nel 1903.<sup>15</sup> Quando aggiunte all'esame clinico, queste tre nuove tecnologie permisero la valutazione clinica di elementi chiave del sistema cardiovascolare, divenne presto evidente che le malattie cardiache erano molto più comuni di quanto si sospettasse. I medici che si specializzarono nell'uso e nell'interpretazione di queste nuove meraviglie tecniche furono soprannominati "specialisti del cuore" o "cardiologi".

I progressi in questa nuova specialità si susseguirono rapidamente e fu presto necessario sviluppare riviste mediche per registrarli. Le prime furono il *Zentralblatt für Herz Krankheiten* in Germania e l'*Archives des Maladies du Coeur* in Francia, entrambe del 1908. Successivamente, si è verificata un'enorme espansione delle riviste di cardiologia. Nel 2020 sono state pubblicate regolarmente 138 riviste cardiovascolari.

Le società cardiache nazionali sono state create per riunire i cardiologi e i loro tirocinanti di ogni Paese per condividere le esperienze e descrivere i progressi della scienza cardiovascolare e della cardiologia clinica. La prima di queste, il British Cardiac Club, fu fondata nel 1922 e nel 1937 si trasformò nella British Cardiac Society. Oltre a organizzare convegni annuali, queste società pubblicano anche riviste cardiologiche nazionali. A partire dall'ultimo terzo del XX secolo, le società hanno sviluppato e promulgato linee guida di pratica clinica che hanno migliorato l'accuratezza della diagnosi cardiovascolare e la qualità delle cure. Le società cardiache britanniche si sono unite ai loro vicini continentali per formare società regionali, come la

Società Europea di Cardiologia. Lo sviluppo della World Heart Federation riflette la globalizzazione della cardiologia clinica e della ricerca cardiovascolare.

## IMAGING CARDIACO (si veda la Parte III)

### Il passato

In seguito allo sviluppo della roentgenografia, negli anni Venti è stata introdotta l'angiografia venosa. L'angiografia selettiva, in cui il materiale di radiocontrasto viene iniettato attraverso un catetere intracardiaco o intravascolare, ha permesso una migliore visualizzazione di siti specifici del cuore e dei grandi vasi. Nel 1948, Mason Sones, un cardiologo di Cleveland, descrisse e perfezionò l'arteriografia coronarica, che forniva un'accurata valutazione anatomica del letto arterioso coronarico<sup>16</sup>.

Nel 1952, Edler e Herz, un team di cardiologi/fisici svedesi, svilupparono l'ecocardiografia.<sup>17</sup> Questa tecnica assunse un'importanza crescente per la valutazione della struttura e della funzione cardiaca, diventando il "cavallo di battaglia" dell'imaging cardiaco. I dispositivi sono diventati più piccoli, più portatili e persino tascabili. Alla fine del XX secolo, l'ecocardiografia tridimensionale era diventata un valido strumento clinico.

Lo sviluppo della tomografia computerizzata (TC) da parte di Hounsfield\* e Cormack\* nel 1973<sup>18</sup> e della risonanza magnetica cardiovascolare (RMC) da parte di Lauterbur\* e Mansfield\* nello stesso anno<sup>19</sup> hanno rivoluzionato la diagnosi cardiaca. Entrambe le tecnologie forniscono precise visualizzazioni tridimensionali delle camere cardiache e dei grandi vasi. La RMC è particolarmente utile per valutare la perfusione miocardica regionale, le caratteristiche del tessuto, la funzione sistolica e diastolica, l'infiammazione e la cicatrice. Sebbene il calcio coronarico fosse stato rilevato occasionalmente con la fluoroscopia, il settore ha compiuto un balzo in avanti nel 1990, quando Agatston ha introdotto il calcium scoring con la TC. I depositi di calcio più grandi ed estesi nelle arterie coronarie sono stati associati a una maggiore incidenza di eventi coronarici successivi, migliorando così la valutazione del rischio (si veda oltre).<sup>20</sup>

### Il presente

La cardiologia nucleare, sviluppata negli anni Trenta, è oggi largamente utilizzata per rilevare la presenza e valutare la gravità dell'ischemia miocardica. L'imaging RMC è ora utilizzato di routine nella diagnosi e nella valutazione delle cardiomiopatie e delle miocarditi e nella valutazione della fibrosi e delle masse cardiache. La TC si è dimostrata particolarmente efficace nella valutazione della stenosi aortica (SA). La RMC da stress con dobutamina è un metodo sensibile e accurato per rilevare e quantificare l'ischemia miocardica.<sup>21</sup> Poiché la RMC non richiede radiazioni ionizzanti, viene utilizzata ripetutamente per seguire la progressione della malattia e gli effetti degli interventi terapeutici. Per la spettroscopia RMC, i nuovi magneti a 7 Tesla forniscono un rapporto segnale/rumore più elevato e una quantificazione più precisa dei fosfati ad alta energia del miocardio.<sup>22</sup>

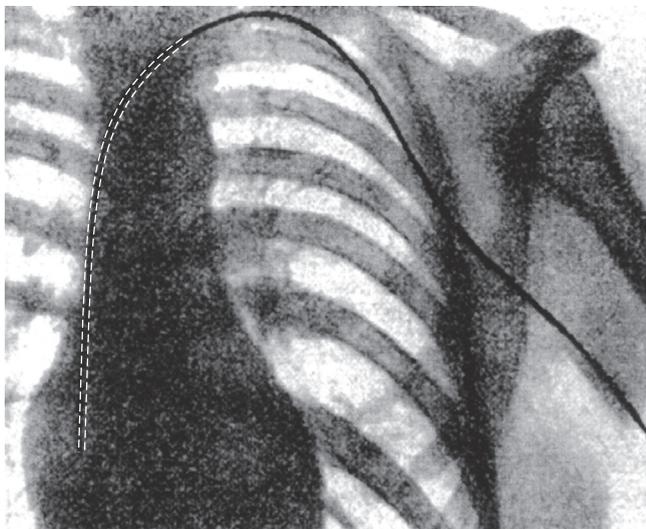
I miglioramenti nell'angiografia coronarica con tomografia computerizzata (*Coronary Computed Tomography Angiography, CCTA*), mediante iniezione endovenosa di materiale di contrasto, forniscono una visualizzazione accurata, di alta qualità e non invasiva delle arterie coronariche epicardiche. Questa tecnica è ora ampiamente utilizzata nei pazienti con dolore toracico di possibile origine ischemica cardiaca, nei quali ha ridotto la necessità di un'arteriografia coronarica invasiva.<sup>23</sup> La tomografia quantitativa ad emissione di positroni è diventata utile nella valutazione dell'ischemia e della funzionalità del miocardio e nella valutazione delle cardiomiopatie infiammatorie e dell'endocardite infettiva.

## PROCEDURE INVASIVE (si vedano i Capp. 21, 22 e 41)

### Cateterismo cardiaco

Il primo cateterismo nell'uomo fu eseguito (su se stesso!) da Werner Forssmann,\* uno specializzando in chirurgia tedesco a cui fu proibito di ripetere la procedura, ma che saggiamente pubblicò la sua

\*I nomi seguiti da un asterisco sono stati insigniti del Premio Nobel.



**FIGURA 1.2** Catetere cardiaco introdotto da Werner Forssmann nel proprio atrio destro. Forssmann W. Die Sondierung des rechten Herzens. *Klin Wochenschr* 1929;8:2085-2087. (Per gentile concessione di Springer-Verlag, Munich, FRG.)

esperienza<sup>24</sup> (Fig. 1.2). Alla fine degli anni Quaranta, la tecnica fu applicata a una serie di disturbi cardiaci congeniti e acquisiti da Andre Courmand\*,<sup>25</sup> e Dickinson Richards\*,<sup>26</sup> a New York. Oltre a misurare le pressioni nelle camere del cuore destro e nelle arterie polmonari, essi determinarono anche la gittata cardiaca a riposo e durante l'esercizio. Nel terzo quarto del secolo, il cateterismo cardiaco era diventato estremamente importante nella diagnosi delle cardiopatie congenite e valvolari.

## Intervento coronarico percutaneo

Il settore degli interventi invasivi è praticamente esploso nel 1977, quando Andreas Grüntzig, un cardiologo svizzero, ha descritto una nuova tecnica, l'angioplastica coronarica transluminale percutanea (*Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty*, PTCA), inaugurando così una nuova sottospecialità, la cardiologia interventistica.<sup>27</sup> La PTCA è iniziata con il trattamento di pazienti con angina scarsamente controllata e una placca ostruttiva in un'arteria coronaria prossimale. È stata applicata a lesioni progressivamente più complesse e in seguito, in caso di emergenza, a pazienti con infarto miocardico acuto (IMA) (si veda oltre).<sup>28</sup> Alla fine degli anni Ottanta sono stati introdotti gli stent coronarici per prevenire la restenosi.<sup>29</sup> Gli interventi coronarici percutanei (*Percutaneous Coronary Intervention*, PCI) si sono diffusi rapidamente e hanno iniziato a competere con l'innesto di bypass aorto-coronarico (*Coronary Artery Bypass surgery*, CABG). In pazienti adeguatamente selezionati, si è rivelato di sicurezza ed efficacia equivalenti e decisamente preferito dai pazienti che si sono ripresi in un giorno o due, rispetto alle settimane o ai mesi necessari dopo l'intervento chirurgico.

## Chirurgia cardiovascolare

Dopo una serie di primi fallimenti sporadici, la chirurgia cardiovascolare si affermò seriamente nel 1938, quando Robert Gross di Boston riuscì a chiudere un dotto arterioso pervio.<sup>30</sup> Seguì presto la correzione chirurgica della coartazione dell'aorta e di una serie di altre malformazioni cardiache congenite. La valvulotomia mitralica per la stenosi ebbe inizio nel 1946. Un importante passo avanti fu compiuto da John Gibbon di Philadelphia, che nel 1953 sviluppò una macchina "cuore-polmone", utilizzata per il bypass cardiopolmonare<sup>31</sup> e che segnò il passaggio all'era della chirurgia a cuore aperto. Questo approccio ha permesso di riparare un gran numero di disturbi congeniti e acquisiti. Nel 1961, Albert Starr attuò la sostituzione della valvola mitralica con una valvola a sfera protesica.<sup>32</sup>

A partire dagli anni Quaranta, si tentò di trattare chirurgicamente i pazienti con malattia delle arterie coronarie (*Coronary Artery Disease*, CAD) e angina grave; la maggior parte di essi non ebbe successo. Nel 1968, René Favaloro, un cardiocirurgo di Cleveland, Ohio, descrisse l'innesto di bypass aorto-coronarico,<sup>33</sup> che si rivelò molto efficace nella gestione dell'angina pectoris grave e in studi clinici randomizzati si dimostrò in grado di prolungare la sopravvivenza nei pazienti con CAD grave e multivasale.<sup>34</sup>

## Commenti

Durante l'ultimo terzo del XX secolo, la cardiologia ha subito un grande cambiamento. Prima del 1970 circa, la diagnosi di molte lesioni cardiache congenite e acquisite veniva effettuata mediante cateterismo cardiaco, spesso coadiuvato da un'angiografia selettiva. Se era necessario un intervento terapeutico meccanico, di solito era chirurgico. Alla fine del secolo, come conseguenza degli importanti progressi nell'imaging cardiaco, la necessità di cateterismo cardiaco diagnostico è diminuita. Contemporaneamente, la terapia con catetere è progredita rapidamente e si è estesa ampiamente ai pazienti con malattie cardiache congenite e valvolari. La PCI è diventata la terapia più frequente per migliorare la perfusione coronarica nella cardiopatia ischemica e nell'infarto miocardico acuto (IMA) (si veda oltre). La terapia chirurgica era riservata ai pazienti in cui la terapia con catetere non era possibile o era fallita.

## IPERTENSIONE (si veda il Cap. 26)

### Il passato

Il riconoscimento dell'ipertensione come entità clinica di importanza critica è stato reso possibile dalla semplice misurazione non invasiva della pressione arteriosa (si veda sopra), che ha portato al riconoscimento dell'elevata prevalenza della condizione. La stretta relazione tra malattia renale e ipertensione risale a Richard Bright, un medico inglese, che nel 1827 suggerì che i pazienti con malattia renale cronica erano ipertesi.<sup>35</sup> Nel 1897, Robert Tigerstedt, un fisiologo svedese, iniettò un estratto di rene di coniglio in un coniglio normale. Egli osservò un aumento prolungato della pressione arteriosa e chiamò la sostanza che alzava la pressione "renina".<sup>36</sup> Nel 1934, Harry Goldblatt, patologo di Cleveland, dimostrò un aumento della pressione arteriosa in cani in cui era stata indotta un'ischemia renale.<sup>37</sup> Nel 1940, Braun-Menendez, un fisiologo di Buenos Aires, in Argentina, riferì che la renina è un enzima che agisce su una globulina (oggi nota come *angiotensinogeno*) per produrre un polipeptide con proprietà pressorie, che chiamò *ipertensina* (ora nota come *angiotensina*), presumibilmente prodotto dal rene ischemico che era stato descritto da Goldblatt.<sup>38</sup> Nel primo quarto del XX secolo, divenne chiaro che oltre alla malattia renale, la coartazione dell'aorta, il feocromocitoma e altre endocrinopatie erano cause di ipertensione secondaria. La maggior parte dei pazienti con ipertensione non ha una causa riconoscibile; per cui si parla di ipertensione primaria (essenziale).

L'importanza clinica dell'ipertensione è stata riconosciuta e riassunta esplicitamente da Soma Weiss, un medico di Boston (che è stato un predecessore dell'attuale autore ad Harvard e al Brigham). Nel 1930, Weiss scrisse:

Una pressione arteriosa persistentemente elevata è probabilmente responsabile di più disabilità e morte di qualsiasi altra condizione patologica, compresi il cancro e la tubercolosi. L'ipertensione persistente, combinata con la patologia vascolare, è il fattore eziologico nella maggior parte dei casi di lesione cerebrale, insufficienza miocardica e insufficienza cronica dei reni.<sup>39</sup>

Weiss era lungimirante e oggi, quasi un secolo dopo il suo articolo, l'ipertensione rimane il principale fattore di rischio per l'ictus, l'IMA, l'insufficienza cardiaca e l'insufficienza renale. Svolge un ruolo centrale nella cardiologia e anche nella medicina interna, nella neurologia



e nella nefrologia. Tuttavia, il pensiero di Weiss è stato accettato molto lentamente fino agli anni Cinquanta, quando sono stati sviluppati sistemi di classificazione della gravità dell'ipertensione, seguiti dalla consapevolezza dell'ampia diffusione e della vastità delle sue gravi complicanze.

Walter Kempner, internista della Duke University, enfatizzò l'uso di una dieta a bassissimo contenuto di sale (<200 mg Na<sup>+</sup> al giorno) a base di riso, frutta e succhi di frutta.<sup>40</sup> Sebbene questo regime rigoroso riducesse la pressione arteriosa elevata, la dieta era difficile da sostenere. Il farmaco antipertensivo più utilizzato a metà del XX secolo era la reserpina, un estratto della radice indiana *Rauwolfia serpentina*, che deprime i centri simpatici cerebrali. Altri primordiali agenti ipotensivi erano gli alcaloidi del *veratrum*, che si pensava agissero sul sistema parasimpatico, e i derivati dell'esametonio, che bloccano la trasmissione attraverso i gangli autonomi. Questi ultimi, pur essendo potenti, erano associati a gravi effetti collaterali. Nei pazienti con ipertensione maligna che non rispondevano o non potevano tollerare i potenti farmaci ipotensivi, si poteva prendere in considerazione la simpaticectomia splancnica, promossa da Reginald Smithwick, un chirurgo di Boston.<sup>41</sup> Sebbene di solito riducesse la PA, gli effetti avversi di questa difficile operazione erano notevoli.

Due studi ben progettati e ben eseguiti, controllati con placebo, condotti negli ospedali dei veterani statunitensi da Edward D. Freis, cardiologo di Washington, hanno fornito la prima prova *definitiva* del beneficio della terapia antipertensiva. Il primo, condotto su pazienti con ipertensione grave (pressione diastolica compresa tra 115 e 129 mmHg), ha confrontato il trattamento con la combinazione di idroclorotiazide, reserpina e idralazina con il placebo.<sup>42</sup> Il secondo studio aveva un disegno simile e ha studiato pazienti con pressione diastolica compresa tra 90 e 114 mmHg. Il rischio di eventi vascolari gravi, in particolare HF e ictus, è stato notevolmente ridotto nel gruppo trattato in entrambi gli studi.<sup>43</sup>

## Il presente

Alla fine del XX secolo, il trattamento dell'ipertensione essenziale ha fatto molti progressi. Questi mettono in risalto i cambiamenti dello stile di vita, concentrandosi sulla riduzione del peso, sulla restrizione del sale nella dieta e sul fumo. Tra i numerosi farmaci antipertensivi approvati, gli agenti principali includono (1) diuretici tiazidici o tiazidi-simili; (2) bloccanti del sistema renina-angiotensina; (3) bloccanti dei canali del calcio. L'aderenza al regime è un primo passo importante. I pazienti la cui PA non viene controllata con la combinazione di questi farmaci sono considerati affetti da ipertensione resistente<sup>44,45</sup> e possono richiedere un'intensificazione delle modifiche dello stile di vita, delle dosi massime tollerate degli agenti primari, e/o l'aggiunta di un farmaco di un'altra classe, come un bloccante dei recettori dei mineralcorticoidi, un betabloccante o un vasodilatatore. I farmaci per il trattamento dell'ipertensione sono facilmente disponibili, generalmente ben tollerati e poco costosi. Una spiegazione dell'inadeguatezza del controllo è che l'ipertensione di per sé provoca pochi o nessun sintomo ed è stata definita "il killer silenzioso", il che porta a una combinazione di inerzia del medico e del paziente.

Nel XX secolo sono stati condotti decine di studi clinici, studi osservazionali e metanalisi sui farmaci per il trattamento dell'ipertensione. L'entità del beneficio clinico sembra essere correlata a cinque caratteristiche: (1) il livello della pressione arteriosa al basale, (2) il tasso di eventi nel gruppo di controllo, (3) l'entità dell'abbassamento della PA grazie all'intervento, (4) la tolleranza agli effetti collaterali e (5) la durata dello studio. Quanto più elevata è ciascuna di queste caratteristiche, tanto maggiore è il beneficio clinico.

## Il futuro

Recenti studi hanno dimostrato un aldosteronismo primario precedentemente non riconosciuto in molti pazienti con ipertensione "essenziale".<sup>46</sup> Questi pazienti potrebbero essere gestiti con un nuovo antagonista non steroideo dei recettori dei mineralcorticoidi.<sup>47</sup>

Gli sforzi per comprendere le basi genetiche dell'ipertensione essenziale, ora riconosciuta come condizione poligenica, sono stati

molteplici.<sup>48</sup> In uno studio di associazione genome-wide (*Genome-Wide Association Study*, GWAS) su 475.000 persone, Kraja et al. hanno identificato 21 polimorfismi a singolo nucleotide (*Single-Nucleotide Polymorphisms*, SNP) e quattro nuovi loci associati all'ipertensione.<sup>49</sup> Questi includono diversi geni candidati che possono identificare sottogruppi specifici, con una diversa regolazione della PA e terapie ottimali.

In uno studio di randomizzazione mendeliana che ha coinvolto più di 600.000 soggetti, la concentrazione di trigliceridi, il diabete mellito di tipo 2 (T2DM), l'indice di massa corporea, la dipendenza da alcol, l'insonnia e il fumo sono stati associati ognuno a un aumento del rischio di ipertensione, mentre la durata del sonno più lunga, le concentrazioni più elevate di colesterolo ad alta densità e i livelli di istruzione più elevati sono stati associati ognuno a un rischio più basso.<sup>50</sup> Diverse di queste caratteristiche sembrano essere causalmente correlate e la loro correzione potrebbe rivelarsi utile nella prevenzione primaria e/o primordiale (si veda oltre). La combinazione di un basso punteggio di rischio poligenico per l'ipertensione e l'aderenza a un approccio dietetico è stata associata a una bassa pressione sanguigna nei bambini.<sup>51</sup>

In futuro, ulteriori ricerche sulla combinazione di caratteristiche genomiche e fenotipiche dell'ipertensione forniranno probabilmente risultati clinicamente utili e perseguibili. Un obiettivo importante è quello di identificare i rispondenti e i non rispondenti prima dell'inizio della terapia. Inoltre, diversi studi osservazionali suggeriscono che il microbiota intestinale può influenzare la PA. I loro meccanismi non sono chiari, ma potrebbero coinvolgere i livelli di attivazione dei recettori accoppiati a proteine G.<sup>52</sup> Un eventuale trattamento con prebiotici, probiotici e postbiotici per modificare tale microbiota potrebbe diventare un campo fertile per la ricerca futura sull'ipertensione.

## CARDIOPATIA VALVOLARE (si veda la Parte VIII)

### Il passato

L'interessamento cardiaco nella febbre reumatica è stato descritto da Wells nel 1812.<sup>53</sup> La febbre reumatica acuta e la sua sequela, la malattia valvolare reumatica, sono state comuni in Europa e in Nord America fino alla metà del XX secolo, per poi diminuire con l'introduzione della penicillina e con la diminuzione della povertà estrema e del sovraffollamento. Tuttavia, quasi contemporaneamente, si è verificato un aumento reciproco della malattia calcifica degenerativa delle valvole aortica e mitrale nella popolazione anziana in rapida crescita. La febbre reumatica acuta è ancora osservata frequentemente nei Paesi in via di sviluppo alle latitudini tropicali e subtropicali.

### Il presente

#### Stenosi mitralica

A metà del XX secolo, il trattamento chirurgico della stenosi mitralica sintomatica grave (area valvolare <1,5 cm<sup>2</sup>) eseguito mediante valvulotomia mitralica chiusa era l'intervento cardiaco più frequentemente eseguito.<sup>54</sup> Quando la valvola è calcificata, gravemente fibrotica, con fusioni subvalvolari e/o accompagnata da un rigurgito mitralico (*Mitral Regurgitation*, MR) più che lieve, si esegue una valvuloplastica aperta su bypass cardiopolmonare; occasionalmente, è necessaria la sostituzione della valvola mitrale. Nel 1983, Inoue et al., un'équipe giapponese, hanno descritto la valvuloplastica mitralica percutanea con palloncino (*Percutaneous Balloon Mitral Valvuloplasty*, PBMV).<sup>55</sup> Utilizzando il cateterismo trans-settale del cuore sinistro<sup>56</sup> e la guida ecocardiografica, hanno introdotto un catetere a palloncino nell'orifizio mitralico; il gonfiaggio del palloncino ha aperto le commissure fuse. Le indicazioni e i risultati della PBMV sono generalmente simili a quelli della valvulotomia chirurgica chiusa. La PBMV ha guadagnato popolarità in tutto il mondo perché è relativamente sicura<sup>57</sup> e riduce il disagio e la durata dell'ospedalizzazione e del recupero. I risultati favorevoli sono stati confermati per oltre 15 anni.<sup>58</sup>



## Rigurgito mitralico (RM)

Il RM primario è causato da un'anomalia dei lembi della valvola mitrale, come nella cardiopatia reumatica. Il RM secondario deriva solitamente dalla dilatazione ventricolare causata da una cardiomiopatia ischemica o non ischemica, che impedisce la coaptazione dei lembi normali. Nel 2001, Ottavio Alfieri, un cardiocirurgo italiano, ha trattato il RM approssimando i bordi liberi dei lembi mitralici con una sutura di scorrimento talvolta definita "punto Alfieri".<sup>59</sup> Nel 2003, St. Goar et al. hanno sviluppato una riparazione endovascolare "edge-to-edge" della valvola mitrale con una clip valvolare in un modello suino.<sup>60</sup> La riparazione transcateretere della valvola mitrale è stata estesa ai pazienti da Feldman et al.<sup>61</sup> Due ampi studi clinici randomizzati hanno confrontato la riparazione transcateretere edge-to-edge con la terapia medica indicata dalle linee guida (GDMT) nel RM secondario con HF. Uno di questi ha dimostrato la superiorità dell'approccio transcateretere,<sup>62</sup> mentre l'altro ha dimostrato l'equivalenza.<sup>63</sup> Le linee guida 2020 dell'American College of Cardiology/American Heart Associate (ACC/AHA) forniscono una raccomandazione per la riparazione edge-to-edge nei pazienti con RM moderato o grave con sintomi persistenti nonostante la GDMT intensiva.<sup>64</sup> La sostituzione delle valvole mitrale e tricuspide mediante catetere è oggetto di studio attivo.

## Sostituzione transcateretere della valvola aortica

Nell'ultimo terzo del XX secolo, i pazienti adulti sintomatici con SA grave (gradiente medio >40 mmHg) venivano generalmente trattati con la sostituzione chirurgica della valvola aortica (*Surgical Aortic Valve Replacement*, SAVR), mentre i pazienti asintomatici venivano seguiti attentamente. Nel 1992, Andersen et al. descrissero il riuscito posizionamento di una valvola aortica protesica gonfiabile bioprotesica basata su catetere in un modello suino a torace chiuso.<sup>65</sup> A ciò seguì, un decennio più tardi, il primo impianto percutaneo di una valvola aortica nell'uomo da parte di Cribier et al.<sup>66</sup> Nel 2006, Webb et al. impiantarono una valvola bioprotesica utilizzando un catetere introdotto per via retrograda dall'arteria femorale.<sup>67</sup> Il primo studio di grandi dimensioni sulla sostituzione transcateretere della valvola aortica (*Transcatheter Aortic Valve Replacement*, TAVR) è stato condotto da Leon et al. su pazienti il cui rischio operatorio era troppo elevato per essere sottoposti alla SAVR; la sopravvivenza è risultata prolungata rispetto a quelli con aderenza alle GDMT.<sup>68</sup>

Sia la SAVR che la TAVR sono trattamenti efficaci per gli adulti con SA sintomatica grave. I tassi di mortalità precoce e di ictus sono leggermente inferiori per la TAVR, ma le complicanze vascolari, il rigurgito paravalvolare e la necessità di un pacemaker permanente sono più elevati. È importante notare che la durata della degenza ospedaliera e il recupero sono molto più brevi per la TAVR e decisamente preferita dai pazienti.<sup>69</sup>

La TAVR è stata approvata dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense nel 2011 per i pazienti ad alto rischio con SA grave; l'indicazione è stata estesa ai pazienti a basso rischio nel 2019. Sebbene la TAVR sia generalmente preferita alla SAVR per i pazienti con SA grave e sintomatica, al momento in cui scriviamo (2021), la TAVR è stata eseguita solo da 6 anni e la durata a lungo termine delle valvole bioprotesiche utilizzate non è ancora chiara. Questo rimane un problema nella scelta della TAVR per i pazienti più giovani, in particolare con le valvole aortiche bicuspidate.<sup>64</sup> Tuttavia, la TAVR ha trasformato la gestione dei pazienti con SA grave. Nel 2019, negli Stati Uniti sono state eseguite 72.991 procedure TAVR rispetto a 57.626 procedure SAVR.<sup>67</sup> In un registro nazionale, la TAVR ha dimostrato di avere una mortalità ospedaliera dell'1,3%; l'81% dei pazienti ha riferito una buona qualità di vita dopo 1 anno.<sup>70</sup>

## ARITMIE (si veda la Parte VII)

### Il passato

Il battito cardiaco "tumultuoso" fu riconosciuto nel XV secolo. Nel 1769, Morgagni, un medico italiano, descrisse pazienti con frequenze cardiache molto lente e asistolia transitoria. Sebbene i tracciati grafici dei movimenti cardiaci irregolari siano stati realizzati alla fine del XIX secolo,<sup>71</sup> è stato lo sviluppo dell'elettrocardiografo galvanometrico a corda nel

1903 che ha portato Einthoven\* (si veda sopra), Sir Thomas Lewis e altri primi cardiologi a descrivere la maggior parte delle aritmie cliniche.

Nel 1749, Senas raccomandò l'uso della corteccia dell'albero di Cinchona (che contiene chinino) per il trattamento delle palpitazioni. Nel 1918 fu riconosciuta la superiorità della chinidina rispetto al chinino e successivamente furono sviluppati diversi altri agenti antiaritmici. I meccanismi d'azione di questi farmaci sono stati classificati da Vaughan-Williams nel 1970<sup>72</sup> e successivamente aggiornati.<sup>73</sup>

Negli anni Settanta è sorto il sospetto che molti di questi farmaci avessero proprietà sia antiaritmiche che proaritmiche. Questi sospetti sono stati confermati nel 1991, quando il Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) ha dimostrato che diversi agenti antiaritmici che riducevano marcatamente le contrazioni ventricolari premature nei pazienti post-IM (infarto del miocardio) erano associati a un aumento della mortalità.<sup>74</sup> Da allora, l'uso di agenti antiaritmici diversi dai betabloccanti, dall'amiodarone e da alcuni bloccanti dei canali del calcio è stato limitato, soprattutto nei pazienti con cardiopatia strutturale o ischemica. I test elettrofisiologici invasivi con multicatetere, sviluppati all'inizio degli anni Settanta, comprendono la registrazione delle risposte elettrocardiografiche di una serie di elettrocateri intracardiaci alla stimolazione elettrica programmata<sup>75,76</sup> prima e dopo l'assunzione di agenti farmacologici. Questa tecnica si è rivelata estremamente utile per identificare i meccanismi delle aritmie, per distinguere tra automatismo, rientro e attività innescata, per la stratificazione del rischio e per la scelta della terapia appropriata.

Nel 1952, Paul Zoll, un cardiologo di Boston, sviluppò la stimolazione cardiaca a torace chiuso per il trattamento del blocco cardiaco completo e dell'asistolia.<sup>77</sup> Nel 1958, William Chardack, un chirurgo americano, impiantò un pacemaker alimentato da una batteria ricaricabile.<sup>78</sup> Nello stesso anno, William Kouwenhoven, un ingegnere di Baltimora, descrisse il massaggio cardiaco a torace chiuso.<sup>79</sup> Nel 1962, Bernard Lown, un cardiologo di Boston, descrisse la cardioversione a corrente continua di una serie di tachiaritmie, comprese quelle atriali e la VF (*Ventricular Fibrillation*).<sup>80</sup> Nel 1980, Michel Mirowski, un cardiologo di Baltimora, descrisse il defibrillatore cardioverter impiantabile. Questo dispositivo è in grado di rilevare e trattare con successo le aritmie pericolose per la vita, tra cui la tachicardia ventricolare (*Ventricular Tachycardia*, VT) e la VF.<sup>81</sup>

### Il presente

Le tachicardie sopraventricolari e nodali acute sono solitamente trattate con manovre vagali, bloccanti dei canali del calcio per via endovenosa o cardioversione elettrica. Per sopprimere le tachiaritmie croniche si ricorre spesso all'ablazione con catetere a radiofrequenza o all'amiodarone. La VT è generalmente gestita con cardioversione seguita da ablazione.<sup>82</sup> La fibrillazione atriale può spesso essere abolita nelle prime fasi del decorso scollegando elettricamente la fonte di innescò dell'aritmia con l'isolamento della vena polmonare, a volte utilizzando la crioablazione con pallone.<sup>83</sup>

La morte cardiaca improvvisa (*Sudden Cardiac Death*, SCD) è responsabile di circa il 15% di tutti i decessi nei Paesi industrializzati. Si verifica più frequentemente nei pazienti con malattie cardiovascolari arteriosclerotiche (*Atherosclerotic Cardiovascular Disease*, ASCVD), in particolare dopo IM o in pazienti con HF; ed è solitamente causata da VT o VF. In una minoranza di pazienti, le cause sono l'attività elettrica senza polso e l'asistolia. La SCD può verificarsi anche nei bambini e nei giovani adulti come conseguenza di mutazioni nei geni che codificano per i canali ionici (canalopatie)<sup>84</sup> o per le proteine sarcomeriche (ad es. cardiomiopatia ipertrofica). I pazienti ad alto rischio di SCD sono gestiti con l'impianto di un defibrillatore ventricolare (si veda sopra).

## DISLIPIDEMIE (si vedano i Capp. 25 e 27)

### Il passato

Nel corso del XX secolo, la CAD è emersa come la causa più comune di morte *cardiovascolare* e l'aumento delle lipoproteine a bassa densità di colesterolo (LDL-C) come la causa più importante e di progressione della CAD. Nel 1913, Nikolai Anitschkov, un patologo di San Pietroburgo,



somministrò a conigli grandi quantità di colesterolo, aumentando le loro concentrazioni sieriche a circa 1000 mg/dL e producendo depositi contenenti colesterolo nell'aorta.<sup>85</sup> Nel 1938, Carl Müller, un medico norvegese, descrisse famiglie con un'alta incidenza sia di ipercolesterolemia che di CAD, descrivendo così quella che oggi conosciamo come ipercolesterolemia familiare eterozigote.<sup>86</sup>

Nel 1954, John Gofman, un biochimico di Berkeley, California, frazionò il colesterolo e identificò le LDL-C responsabili della comparsa dell'aterosclerosi.<sup>87</sup> Nel 1964, Bloch\*,<sup>88</sup> e Lynen\*,<sup>89</sup> descrissero separatamente le molteplici fasi necessarie per la biosintesi del colesterolo. Questo lavoro ha portato alla scoperta della 3-idrossi-3-metilglutaril co-enzima A reduttasi (HMGCoA reduttasi), l'enzima che catalizza la sintesi di un intermediario di importanza critica. Nel 1976, Akira Endo, farmacologo di Tokyo, Giappone, ha identificato un inibitore di questo enzima che riduce la biosintesi del colesterolo e abbassa la concentrazione di LDL-C circolante.<sup>90</sup> Negli anni Settanta, Michael Brown\* e Joseph Goldstein\* di Dallas, Texas, hanno scoperto, caratterizzato e clonato i recettori per le LDL-C sulle membrane cellulari.<sup>91</sup> Questi recettori sono fondamentali per l'assorbimento cellulare delle LDL-C e sono normalmente attivati quando la biosintesi del colesterolo viene ridotta, riducendo così l'aterogenesi.<sup>92</sup> Diversi studi clinici di grandi dimensioni hanno dimostrato che la somministrazione di questi inibitori (statine) ha ridotto l'incidenza di IM e CAD cronica.<sup>93</sup> Questi agenti hanno prolungato e migliorato la vita di milioni di pazienti in tutto il mondo e, insieme allo sviluppo dell'unità di cura coronarica (si veda oltre), rappresentano uno dei successi della cardiologia nel XX secolo.

Nel 2003, Marianne Abifadel, una ricercatrice libanese che lavorava a Parigi con Catherine Boileau, ha scoperto due mutazioni di guadagno di funzione in un gene che codifica la proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9) in pazienti con ipercolesterolemia autosomica dominante.<sup>94</sup> La PCSK9 accorcia l'emivita dei recettori intracellulari delle LDL-C, riducendo così il loro riciclo verso la superficie cellulare, aumentando le LDL-C circolanti e l'incidenza di ASCVD. In assenza o con una concentrazione ridotta di PCSK9 all'interno dell'epatocita o nella circolazione, la degradazione del recettore delle LDL-C si riduce, aumentando la sua concentrazione sulla superficie cellulare, riducendo le LDL-C circolanti e l'incidenza di ASCVD.<sup>95</sup>

## Il presente

La somministrazione di anticorpi monoclonali contro la PCSK9 circolante in due ampi studi clinici di fase 3, per un totale di oltre 45.000 pazienti con ASCVD, ha abbassato l'LDL-C di circa il 55% e ha ridotto il rischio di morte cardiovascolare, IM o ictus.<sup>96,97</sup> Robert Giugliano, un cardiologo di Boston, ha riferito che livelli estremamente bassi di LDL-C circolante (<15 mg/dL) sembrano essere sicuri e ben tollerati.<sup>98</sup> Sembra ora appropriato ridurre l'LDL-C al di sotto di 50 mg/dL a livello di popolazione, soprattutto nei pazienti con o ad alto rischio di ASCVD.

### siRNA-inclisiran

La necessità di iniezioni mensili o bisettimanali di anticorpi monoclonali contro la PCSK9 ha ostacolato l'aderenza a questo approccio per una terapia a lungo termine. Nel 1998, Fire\*, Mello\*, et al. hanno descritto un piccolo RNA a doppio filamento in grado di interferire con l'espressione genica.<sup>99</sup> Questa scoperta fondamentale sta portando a una nuova classe di farmaci che include l'inclisiran, un piccolo interferente siRNA sintetico a due filamenti che inibisce la sintesi epatocellulare di PCSK9, riducendo in tal modo la PCSK9 circolante, aumentando i recettori LDL-C sulla superficie cellulare e abbassando l'LDL-C circolante. A differenza degli anticorpi monoclonali anti PCSK9, l'inclisiran richiede una somministrazione sottocutanea solo due volte l'anno per ridurre l'LDL-C di circa il 50% e mantenere questo livello. Questa riduzione è stata osservata in studi condotti su volontari sani e su pazienti con livelli elevati di LDL-C ad alto rischio vascolare, tra cui pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote e pazienti in terapia intensiva con statine.<sup>100,101</sup> In base all'efficacia biochimica, alla sicurezza e alla tolleranza del farmaco, è stato approvato per la riduzione dell'LDL-C. Uno studio di fase 3 in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su pazienti con anamnesi di ASCVD (studio ORION 4 NCT03705234) sta attualmente verificando se la somministrazione di inclisiran sia

associata a una riduzione degli eventi cardiaci maggiori. La capacità di ridurre l'LDL-C di circa il 50% in pazienti che già ricevono una terapia massima di abbassamento dell'LDL-C e che richiedono solo due iniezioni all'anno fa ben sperare per il controllo dell'LDL-C in ampie popolazioni in futuro.

## Il futuro

### Trigliceridi

Questi lipidi sono noti da tempo come fattori di rischio coronarico, anche se non così potenti come l'LDL-C. L'attivazione genetica del gene della lipoproteina lipasi (LPL) riduce i trigliceridi sierici (TG) ed è associata a una bassa incidenza di CAD e T2DM.<sup>102</sup> L'angiopoietina-simile 3 (ANGPTL3), una proteina sintetizzata dagli epatociti, inibisce l'espressione della LPL, aumentando così i TG circolanti. Mutazioni eterozigoti con perdita di funzione dell'ANGPTL3 sono associate a riduzioni sia dell'LDL-C che dei TG,<sup>103</sup> riducendo il rischio di sviluppo di CAD e T2DM. Attualmente sono allo studio tre approcci per ridurre l'ANGPTL3: (1) un oligonucleotide antisense diretto agli epatociti (vupanorsen) che riduce i TG e le apolipoproteine B e CIII<sup>104</sup>; (2) l'evinacumab, un anticorpo monoclonale contro l'ANGPTL3 che riduce i TG ed è stato approvato per ridurre l'LDL-C in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote e altre forme di ipercolesterolemia<sup>105</sup>; (3) studi molto preliminari sull'editing del gene che codifica l'ANGPTL3; se quest'ultimo si rivelasse efficace, potrebbe fornire una "terapia unica a lungo termine".<sup>103</sup> Inoltre, è stato dimostrato che l'editing in vivo tramite CRISPR di PCSK9 è in grado di ridurre il colesterolo in modo duraturo nei primati.<sup>103a</sup>

### Lipoproteina (a)

L'aumento della Lp(a) circolante è associato a quattro cambiamenti fenotipici interrelati, ognuno dei quali aumenta il rischio cardiovascolare: (1) accelerazione dell'aterogenesi; (2) intensificazione dell'infiammazione vascolare; (3) peggioramento della SA calcifica;<sup>106</sup> e (4) potenziamento di uno stato protrombotico.<sup>107</sup> La Lp(a) può essere ridotta con oligonucleotidi antisense che hanno come bersaglio il gene LPA che inibisce la produzione epatica di Lp(a) in modo dose-dipendente.<sup>107</sup> Un altro approccio è rappresentato dalla tecnologia siRNA. Inoltre, nello studio FOURIER-TIMI<sup>59,96</sup> evolocumab l'anticorpo monoclonale contro PCSK9 si è dimostrato moderatamente efficace nel ridurre la Lp(a) elevata.<sup>108</sup>

Sembra probabile che la costante riduzione delle ASCVD attraverso un'ulteriore soppressione dell'LDL-C in tutta la popolazione sarà accompagnata da una riduzione dei TG e della Lp(a). Il massimo beneficio di queste misure si otterrà iniziando la terapia preventiva nelle prime fasi della vita (si veda oltre, "Prevenzione primordiale"). La combinazione di questi diversi "attacchi" alle dislipidemie, se ampiamente attuata, potrebbe ridurre notevolmente l'incidenza delle ASCVD e quindi esercitare un enorme impatto sulla pratica della cardiologia.

## INFARTO MIOCARDICO ACUTO (si vedano i Capp. da 37 a 39)

Nel XIX secolo, i fisiologi notarono che la legatura di un'arteria coronaria principale nel cane portava immediatamente a una FV fatale. Si ipotizzò che lo stesso avvenisse nei pazienti che sviluppavano un'improvvisa occlusione coronarica. Nel 1910, Obrastzov e Straschenko, due medici ucraini, riferirono che l'occlusione coronarica nei pazienti è associata a dolore toracico e IMA, ma che la morte immediata può non verificarsi.<sup>109</sup> Verso la metà del secolo, l'IMA era considerata la causa singola di morte più comune nei Paesi industrializzati; molti di questi decessi erano improvvisi. L'introduzione dell'unità di cura coronarica nel 1961 da parte di Desmond Julian, un cardiologo britannico,<sup>110</sup> è stata fondamentale per la prevenzione di queste morti cardiache improvvise e ha portato a una riduzione della mortalità per IMA da circa il 30% al 15%. L'implementazione di queste unità si è diffusa rapidamente in tutto il mondo.

Il rischio principale che rimaneva dell'IMA era dovuto agli infarti di grandi dimensioni che causavano l'insufficienza ventricolare sinistra. Per ridurre le dimensioni dell'infarto nei pazienti con IMA, era necessario correggere l'ampio squilibrio tra la richiesta e l'apporto di ossigeno del miocardio gravemente ischemico.<sup>111</sup> Il successo del ripristino della perfusione di un'arteria coronaria ostruita da un trombo in un paziente con IMA è stato riportato per la prima volta nel 1976 da Yevgeny Chazov, un cardiologo sovietico, che ha infuso un agente trombolitico, in gran parte streptochinasi, direttamente nell'arteria coronaria interessata<sup>112</sup> (Fig. 1.3). Nel 1986, un ampio studio clinico multicentrico sull'IMA, lo studio GISSI, dimostrò una riduzione della mortalità con la streptochinasi per via *endovenosa*.<sup>113</sup> Al GISSI seguì poi lo studio ISIS 2, guidato da Peter Sleight, un cardiologo britannico, che dimostrò che la combinazione di streptochinasi e acido acetilsalicilico era ancora più vantaggiosa della sola streptochinasi.<sup>114</sup>

Tecniche sempre più efficaci di ripercussione miocardica sono iniziate con lo sviluppo di agenti fibrinolitici più potenti, come l'attivatore tissutale del plasminogeno,<sup>115,116</sup> seguiti dall'uso dell'angioplastica coronarica percutanea<sup>27,28</sup> e poi degli stent coronarici (si veda oltre).<sup>117</sup> Per essere efficace, la ripercussione deve essere effettuata il più rapidamente possibile dopo la comparsa dei sintomi. Con una ripercussione precoce riuscita, la mortalità si è nuovamente dimezzata, scendendo a circa il 7%. La mortalità si è ulteriormente ridotta con il trattamento con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (*Angiotensin Converting Enzyme, ACE*), come dimostrato da Marc Pfeffer, cardiologo di Boston.<sup>118</sup>

## Fattori di rischio coronarico

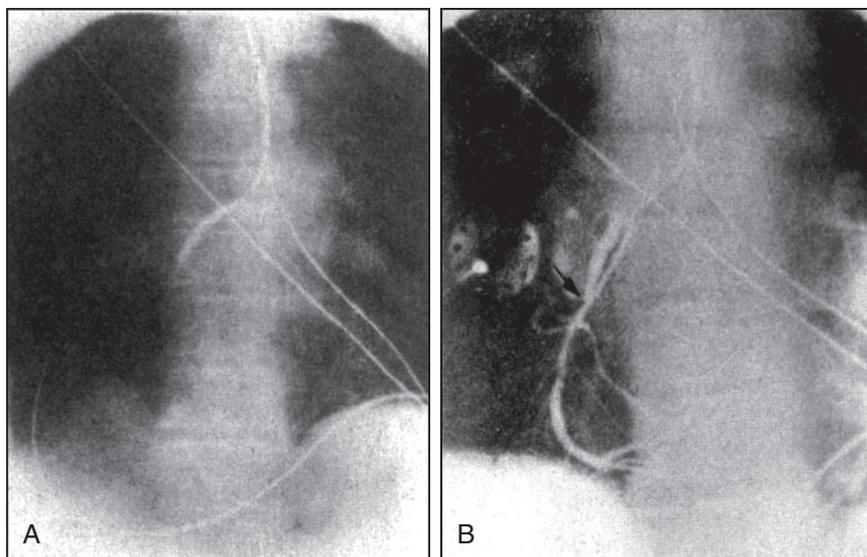
Nel 1948, il Presidente degli Stati Uniti Truman ha istituito il National Heart (ora Heart, Lung and Blood) Institute, che ha fornito notevoli risorse per la ricerca. Uno dei primi sforzi dell'istituto fu la conduzione di uno studio epidemiologico sulla CAD, condotto a Framingham, vicino a Boston, nel Massachusetts. Il Framingham Heart Study (FHS) è stato il primo studio osservazionale su larga scala, prospettico e multigenerazionale su una popolazione generale negli Stati Uniti, istituito principalmente per identificare i determinanti della CAD. Oltre alle valutazioni cliniche iniziali, sono stati inclusi studi di imaging, biomarcatori, genomici e altre tecnologie "omiche" man mano che si rendevano disponibili per l'FHS.<sup>119,120</sup>

Nel 1961, William Kannel, epidemiologo dell'FHS, riportò che i "fattori di rischio" per la CAD erano il sesso maschile, l'ipertensione, il colesterolo sierico elevato, il diabete e l'ipertrofia ventricolare sinistra elettrocardiografica.<sup>121</sup> Questo portò allo sviluppo del punteggio di rischio dell'FHS, la cui versione semplificata è stata ampiamente utilizzata nella pratica clinica<sup>120</sup> (Fig. 1.4).

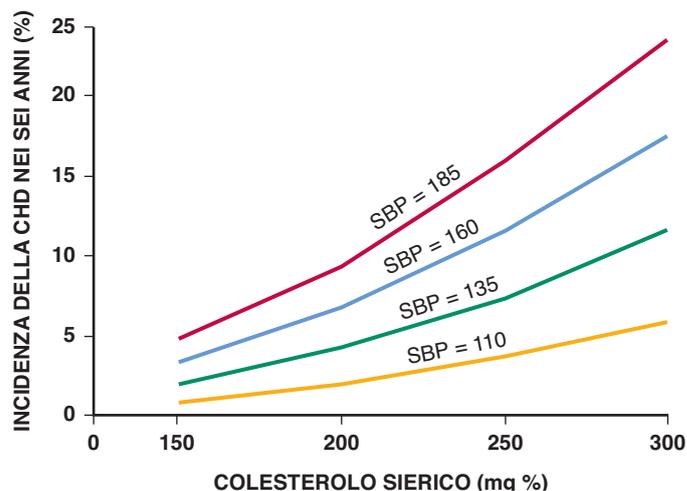
## INSUFFICIENZA CARDIACA (IC) (si veda la Parte VI)

### Il passato

Quarant'anni dopo la pubblicazione del *De Motu Cordis* di Harvey, Richard Lower, medico-scienziato di Oxford, descrisse l'IC come una condizione "in cui il cuore non ha la forza di mantenere una circolazione costante del sangue. Ciò può verificarsi quando il cuore è troppo carico di grassi o soffre di infiammazioni, per cui non è in grado di pulsare e contrarsi".<sup>3</sup> Nel 1831, James Hope descrisse la teoria dell'insufficienza cardiaca "retrograda", con l'innalzamento della pressione a monte del ventricolo o della valvola colpiti.<sup>122</sup> Una teoria opposta, quella dell'insufficienza anterograda, fu proposta circa un secolo



**FIGURA 1.3** A Infarto miocardico acuto. A, Pre-trattamento dell'occlusione totale dell'arteria coronaria destra (RCA). B, Post-trattamento con fibrinolitico intracoronarico (in gran parte streptochinasi). Persiste un restringimento non occlusivo della RCA, con perfusione della parete inferiore del ventricolo sinistro. (Da Chazov EI, Matveeva LS, Mazaev AV, et al. Intracoronary administration of fibrinolytic in acute myocardial infarction. *Ter Arkh* 1976;48:8-19.)



**FIGURA 1.4.** Effetti sinergici di due fattori di rischio coronarico. Incidenza nei sei anni della malattia coronarica (CHD) in base ai livelli di colesterolo e alla pressione arteriosa sistolica (SBP) negli uomini di età compresa tra 45 e 62 anni. (Da Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, et al. Factors of risk in the development of coronary heart disease: Six-year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Int Med* 1961;55:33-50.)

dopo da James Mackenzie,<sup>123</sup> che affermò che la diminuzione della gittata cardiaca era il problema principale nell'IC. Indipendentemente dalla teoria accettata, si è convenuto che la ritenzione di sodio e acqua causa dispnea ed edema nell'IC. Prima del XX secolo, non esisteva un trattamento efficace per questa condizione, tranne la digitale, e l'efficacia di questo farmaco è ora in discussione. I diuretici mercuriali sono diventati disponibili negli anni Venti e sono stati ampiamente utilizzati, ma solo moderatamente efficaci. Negli anni Cinquanta sono stati sviluppati due diuretici attivi per via orale, una benzotidiazina (clorotiazide) e un bloccante del recettore dei mineralcorticoidi, che hanno migliorato la cura dei pazienti con IC. Negli anni Sessanta sono stati introdotti diuretici più potenti, i diuretici "dell'ansa".

Alcuni membri di due classi di bloccanti neuroormonali, i bloccanti beta-adrenergici descritti per la prima volta da James Black,<sup>124</sup> un farmacologo britannico, così come gli ACE-inibitori,<sup>118,125</sup> hanno ridotto i sintomi dell'IC e prolungato la vita dei pazienti con IC. Il trapianto cardiaco, introdotto nel 1967,<sup>126</sup> ha prolungato la vita nel



piccolo numero di pazienti per i quali è stato possibile individuare il cuore di un donatore.

Durante il XIX e la maggior parte del XX secolo, i fisiologi cardiovascolari e i cardiologi hanno ipotizzato che l'HF fosse causata dall'incapacità del ventricolo sinistro di espellere il sangue durante la sistole; e poiché il ventricolo sinistro si dilatava, la sua frazione di eiezione diminuiva, causando l'IC (in inglese *heart failure*, HF) con frazione di eiezione ridotta (HFrEF). Sono stati descritti altri pazienti con IC in cui la funzione sistolica è ampiamente conservata, ma in cui il riempimento ventricolare (funzione diastolica) è compromesso<sup>119</sup> a causa del rallentato rilassamento ventricolare<sup>127</sup> e della ridotta compliance ventricolare. Ciò ha portato alla definizione di IC con frazione di eiezione conservata (HFpEF), che alla fine del secolo era responsabile di quasi la metà dei pazienti con IC.

## Il presente

Tre tipi di dispositivi introdotti nella seconda metà del XX secolo hanno avuto effetti benefici nel trattamento dell'IC: (1) la terapia di resincronizzazione cardiaca,<sup>128</sup> in cui la stimolazione multisito dei ventricoli migliora le prestazioni ventricolari; (2) i defibrillatori cardioverter impiantabili<sup>81</sup> che riducono l'incidenza di morte improvvisa nei pazienti con IC; e (3) i dispositivi di assistenza ventricolare sinistra (*Left Ventricular Assist Device*, LVAD, si veda oltre).<sup>129</sup> Nel XXI secolo *tre nuove* terapie che possono modificare la malattia hanno dimostrato di ridurre la mortalità cardiovascolare nei pazienti con HFrEF. La prima è costituita dagli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi; Pitt, Zannad e colleghi hanno dimostrato che lo spironolattone prolunga la vita dei pazienti con HFrEF (lo studio RALES è stato pubblicato nel 1999).<sup>130</sup> La seconda è il sacubitril/valsartan, un inibitore dell'angiotensina neprilina (ARNi) di prima categoria, che si è dimostrato superiore all'enalapril, un ACE inibitore ampiamente utilizzato.<sup>131</sup> La terza è rappresentata dagli inibitori del trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2i) che causano glicosuria e sono stati impiegati come agenti antidiabetici di secondo livello fino a quando non hanno dimostrato di ridurre la mortalità cardiovascolare e di prevenire l'ospedalizzazione per HF nei pazienti con T2DM.<sup>132</sup> Al momento in cui scriviamo (maggio 2021), tre farmaci di questa classe, dapagliflozin, empagliflozin e sotagliflozin, si sono dimostrati efficaci anche nei pazienti non diabetici con HFrEF.<sup>133,134,134a</sup> Gli SGLT2i hanno dimostrato di essere renoprotettivi nei pazienti con malattia renale cronica diabetici e non diabetici.<sup>135</sup>

Ciascuna di queste tre classi di farmaci è relativamente ben tollerata, e i rappresentanti di ciascun gruppo possono essere somministrati insieme e con un betabloccante. Due studi, uno con lo spironolattone condotto da Marc Pfeffer e Bertram Pitt,<sup>136,137</sup> e l'altro con il sacubitril/valsartan condotto da Scott Solomon, un coeditore di questo libro,<sup>138</sup> hanno mostrato un beneficio incoraggiante. Sono in corso di valutazione studi innovativi di approcci non farmacologici che utilizzano la creazione di shunt atriali da sinistra a destra. Studi preliminari su un oligonucleotide antisense hanno riportato risultati favorevoli anche nella IC.<sup>139</sup>

## CIRCOLAZIONE ASSISTITA (si veda il Cap. 58)

### Il passato

Nel 1968, Kantrowitz, un cardiocirurgo di New York, segnalò l'uso di una pompa a palloncino intra-aortica (*Intra-Aortic Balloon Pump*, IABP).<sup>140</sup> Questo dispositivo fu utilizzato in pazienti con shock cardiogeno, secondario a IMA o dopo cardiectomia. Sebbene la IABP esercitasse un modesto effetto favorevole sull'emodinamica, non migliorava l'esito clinico con regolarità e divenne chiaro che erano necessari dispositivi più potenti per il trattamento dell'HF grave. Negli anni Ottanta e Novanta, una serie di LVAD pneumatici è stata sottoposta a numerosi test sugli animali e a sperimentazioni cliniche.<sup>129</sup> Sono stati utilizzati in pazienti in shock cardiogeno e come ponte verso il trapianto cardiaco, ma non era chiaro se fossero superiori alle GDMT.

Lo studio REMATCH, pubblicato nel 2001, è stato il primo studio controllato e randomizzato che ha confrontato il supporto a lungo termine del LVAD con la GDMT ottimale in pazienti con HF avanzata (classe IV) non eleggibili al trapianto cardiaco. Questo studio, guidato da Eric Rose, un cardiocirurgo di New York, ha dimostrato che un anno dopo la randomizzazione la sopravvivenza nel gruppo LVAD era doppia rispetto a quella del braccio medico.<sup>141</sup> Questo studio di riferimento è servito da potente stimolo per il settore e ha portato l'FDA ad approvare il LVAD impiegato nello studio per una terapia di destinazione, cioè per tutta la vita del paziente. Il dispositivo, riflettendo lo stato dell'arte all'inizio del secolo, era ingombrante e rumoroso, con la grande camera di pompaggio pulsatile posizionata nell'addome. Sebbene il suo utilizzo prolungasse la sopravvivenza, era associato a molti eventi avversi, tra cui infezioni locali e sistemiche, ictus, emorragie eccessive, trombosi e guasti del dispositivo.

### Il presente

Negli ultimi due decenni sono stati apportati molti miglioramenti ai LVAD. Un passo importante è stato lo sviluppo di una pompa intratoracica a flusso assiale continuo, l'HeartMate II,<sup>142</sup> che è stata associata ad esiti migliori rispetto al dispositivo pneumatico utilizzato in REMATCH. Un ulteriore sviluppo è stato l'Heart Mate 3, una pompa a flusso centrifugo a levitazione magnetica, ancora più piccola, e che in uno studio guidato da Mandeep Mehra, un cardiologo di Boston, si è dimostrata più sicura, con l'eliminazione della trombosi della pompa e un tasso di ictus inferiore.<sup>143</sup>

All'inizio del XXI secolo, sono apparse diverse segnalazioni di una piccola frazione di pazienti con supporto LVAD cronico che mostravano un recupero della funzione cardiaca sufficiente a consentire l'espianto del dispositivo.<sup>144</sup> I team di Londra,<sup>145</sup> Berlino,<sup>146</sup> e Louisville, Kentucky<sup>147</sup> hanno descritto i fenotipi di pazienti in cui è stato possibile il recupero. Questi pazienti sono più giovani di quelli che di solito ricevono un LVAD, hanno una durata più breve dell'HF e hanno più probabilità di avere una cardiomiopatia dilatativa piuttosto che ischemica.

### Il futuro

Sebbene i LVAD attualmente disponibili riflettano progressi sorprendenti rispetto ai loro predecessori, ricordano ancora il Modello T Ford di un secolo fa. Con la domanda di queste pompe in costante aumento e i rapidi progressi in corso nella bioingegneria e nella scienza dei materiali, è probabile che la prossima generazione di LVAD sarà più piccola, più facile da impiantare e con minori probabilità di trombosi, con una trasmissione transcutanea della corrente senza la necessità di una linea di trasmissione e forse meno costosa delle versioni attuali.

Guardando al futuro, è stato suggerito che la circolazione meccanica assistita potrebbe essere fornita anche da un sistema di contro-pulsazione extra-aortica impiantato per i pazienti con HF cronica moderatamente grave. In uno studio preliminare di fattibilità, Abraham et al. hanno avvolto una cuffia gonfiabile intorno all'aorta ascendente e l'hanno collegata a un driver pneumatico esterno alimentato a batteria e attivato da un elettrocateretere epicardico.<sup>148</sup> Questo dispositivo, progettato per un uso ambulatoriale cronico, non sarebbe a contatto con il sangue e quindi non richiederebbe anticoagulazione. Eventualmente, potrebbe essere attivato a intermittenza quando necessario. Una seconda possibile forma di supporto ventricolare parziale descritta da Meyns et al. è stata impiantata attraverso una mini-toracotomia e posizionata in una tasca sottocutanea sottoclavicolare, come un pacemaker. In uno studio di fattibilità ha mostrato un sostanziale beneficio emodinamico e sembra aver rallentato il progressivo deterioramento dell'HF avanzata.<sup>149</sup> Sebbene nessuno di questi due dispositivi sia pronto per l'applicazione clinica, essi indicano possibili direzioni future. È probabile che ulteriori progressi tecnologici forniranno un supporto meccanico sufficiente alla circolazione in una fase più precoce dell'HF cronica, riducendo così la necessità di un supporto inotropo farmacologico e/o la necessità di un LVAD della varietà attuale.



## GENOMICA E GENETICA (si veda il Cap. 7)

### Il presente

Il primo decennio del XXI secolo è stato inaugurato da uno dei risultati scientifici più importanti nella storia della biologia: la bozza iniziale del Progetto Genoma Umano (*Human Genome Project*, HGP), che ha fornito un'analisi di circa il 90% del genoma umano.<sup>150,151</sup> L'HGP è stato sviluppato da un team del National Institutes of Health, guidato da Francis Collins, e contemporaneamente da Celera Genomics, una società privata guidata da Craig Venter. Ogni gruppo ha fornito mappe che definivano le posizioni dei singoli geni e le loro sequenze di DNA. La sequenza "finita", completa per oltre il 99%, è stata pubblicata dall'HGP nel 2004.<sup>152</sup> A questa hanno fatto presto seguito i genomi del topo, del ratto, del cane, dello scimpanzé, e di numerosi batteri e virus, nonché il genoma parziale dell'uomo estinto di Neanderthal.<sup>153</sup>

Un numero sempre crescente di studi ha correlato specifici disturbi cardiovascolari a singole mutazioni geniche. Questi includono, tra gli altri, una serie di dislipidemie, una varietà di aritmie, diverse cardiomiopatie, stati di ipercoagulabilità e ipocoagulabilità e la sindrome di Marfan. Per molti di questi disturbi monogenici, la diagnosi può essere stabilita con test genetici eseguiti in laboratori commerciali; altri richiedono analisi in laboratori di ricerca. Lo screening dei parenti stretti dei pazienti con disordini monogenici è in aumento e molti portatori asintomatici vengono ora identificati e assistiti.

Gli studi GWAS<sup>154</sup> hanno permesso la scoperta e la mappatura di varianti del DNA e hanno identificato i fenotipi che sono controllati da più geni. Le implicazioni dei GWAS per la medicina clinica, compresa la cardiologia, sono profonde. Ad esempio, i GWAS sono stati applicati alla CAD, al T2DM, all'ipertensione essenziale e alla fibrillazione atriale. Questi GWAS hanno identificato molteplici varianti di rischio che sembrano aumentare la probabilità di queste condizioni e hanno facilitato lo sviluppo di punteggi di rischio poligenici. Fortunatamente, il costo dei GWAS sta diminuendo rapidamente e, al momento in cui scriviamo, la combinazione di GWAS e sequenziamento dell'intero esoma può essere ottenuta per 230 dollari.

I test genetici diretti al consumatore (*Direct To Consumers tests*, DTC) sono iniziati nel 2006 e nel 2017 la FDA ha rilasciato la prima approvazione per uno screening genetico della salute. Il DTC è ora una realtà ampiamente pubblicizzata e di successo. Tuttavia, il controllo sull'interpretazione dei risultati e sulla consulenza ai "clienti" è scarso. La cartella clinica elettronica, con la relativa descrizione del fenotipo, comprese le caratteristiche cliniche, la diagnostica per immagini, i biomarcatori e le risposte agli interventi, è sempre più utilizzata per interagire con le informazioni genetiche, migliorando una diagnosi accurata e il rischio di malattia, ovvero la medicina di precisione.

### Il futuro

Nel 2012, Emmanuelle Charpentier\* genetista francese, e Jennifer Doudna,\* biochimica americana, hanno dimostrato che CRISPR/Cas (brevi ripetizioni palindromiche raggruppate e regolarmente intercalate con proteine associate a CRISPR) è in grado di modificare il DNA con grande precisione.<sup>155</sup> Questa tecnica permette di identificare le varianti specifiche che contribuiscono alla malattia e sarà enormemente utile nella diagnosi molecolare di molti disturbi, compresi quelli che coinvolgono il sistema cardiovascolare.<sup>156</sup> Le prime osservazioni sull'editing con CRISPR-Cas9 di pazienti affetti da malattia a cellule falciformi e beta-talassemia sono incoraggianti.<sup>157</sup> È in corso l'editing genico nel cancro, nell'HIV e nelle malattie da accumulo lisosomiale.<sup>158</sup>

### Medicina di precisione

Nei primi due decenni del XXI secolo, l'enfasi sulla variabilità umana, sia ereditaria che acquisita, è aumentata rapidamente. In molti pazienti, importanti differenze genetiche e caratteristiche fenotipiche saranno identificate attraverso le altre tecnologie cosiddette "omiche"; esse devono essere prese in considerazione per stabilire una diagnosi e sviluppare un piano di gestione personalizzato, da cui il termine *Medicina personalizzata*.<sup>158,159</sup> L'obiettivo di valutare queste caratteristiche

con grande precisione ha portato a un termine strettamente correlato, *Medicina di precisione*,<sup>160</sup> che è stato definito da Leopold e Loscalzo come "un approccio integrato alla prevenzione e al trattamento delle malattie cardiovascolari che considera la genetica, lo stile di vita e l'esposizione di un individuo ai fattori determinanti della sua salute cardiovascolare e il fenotipo della malattia".<sup>161</sup>

## PREVENZIONE PRIMORDIALE (si veda il Cap. 25)

### Il presente

L'obiettivo della prevenzione *primordiale* è quello di promuovere la salute.<sup>162</sup> La prevenzione primordiale viene talvolta confusa con la prevenzione primaria; la prevenzione primaria *riduce o elimina un rischio esistente*, mentre la prevenzione primordiale mira ad *evitare lo sviluppo futuro del rischio*. Nel 2010, l'AHA ha sviluppato uno strumento di 7 punti per promuovere la salute cardiovascolare; esso enfatizza una dieta a basso contenuto di sale e colesterolo, un'attività fisica regolare, l'astensione dal fumo e il mantenimento di livelli ottimali di pressione arteriosa, indice di massa corporea, glicemia a digiuno e colesterolo.<sup>163</sup> È stato dimostrato che il rischio cardiovascolare nel corso della vita è proporzionale al numero di fattori di rischio e alla loro gravità.<sup>164,165</sup>

L'innalzamento della PA nell'infanzia si protrae fino all'adolescenza e poi all'età adulta e può essere responsabile dello sviluppo di almeno due importanti fattori di rischio per la successiva ASCVD: l'ipertrofia ventricolare sinistra e l'aumento dello spessore intimo-mediale della carotide, quest'ultimo un predittore di placche arteriose.<sup>166</sup> La prevenzione primordiale nei bambini è importante per prevenire le tendenze all'innalzamento della PA, all'obesità e all'eccessiva assunzione di sale nella dieta, incoraggiando al contempo l'attività fisica. È ormai evidente che le influenze ambientali nell'infanzia giocano un ruolo importante nella successiva progressione della malattia cardiovascolare.

### Il futuro

Se si effettuano studi GWAS nei lattanti e nei neonati, potrebbe essere possibile iniziare la prevenzione primordiale fin dalle prime fasi della vita. C'è un crescente interesse per la prevenzione primordiale anche nel periodo prenatale. Il diabete, l'obesità e l'ipertensione materni possono essere trasmessi alla prole, coinvolgendo, almeno in parte, meccanismi epigenetici. La funzione dei mitocondri placentari può essere compromessa nel diabete materno ed è stato proposto che la metformina stimoli la biogenesi mitocondriale placentare, fornendo così protezione alla prole.<sup>167</sup>

## INFIAMMAZIONE (si veda il Cap. 24)

### Il passato

Nel 1858, il grande patologo tedesco Rudolph Virchow riconobbe l'importanza dell'infiammazione nello sviluppo e nell'attenuazione delle placche arteriosclerotiche.<sup>168</sup> Sessant'anni dopo, Russell Ross, patologo di Seattle, in un classico lavoro incentrato sui vari tipi di cellule e sul loro DNA nelle placche aterosclerotiche, concluse che: "L'aterosclerosi è chiaramente una malattia infiammatoria e non deriva semplicemente dall'accumulo di lipidi".<sup>169</sup>

Una ricerca sostanziale, sia sperimentale che clinica, ha fornito un forte, anche se circostanziale, sostegno all'ipotesi infiammatoria dell'aterogenesi.<sup>170</sup> Ridker, un cardiologo di Boston, ha dimostrato che la proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hsCRP), un biomarcatore infiammatorio, è un potente predittore di rischio cardiovascolare come l'LDL-C.<sup>171</sup> Nonostante la logica e l'attrattiva dell'ipotesi infiammatoria, fino a poco tempo fa non era stata dimostrata la sua rilevanza clinica.

### Il presente

#### Canakinumab

Nel 2017, questa importanza è stata dimostrata dalla pubblicazione dello studio CANTOS, uno studio controllato con placebo su 10.000



pazienti con precedente IM e infiammazione residua. Ridker, Libby e colleghi hanno utilizzato il canakinumab, un anticorpo monoclonale umanizzato che blocca la via dell'immunità innata dell'interleuchina (IL)-1 $\beta$ .<sup>172</sup> Il CANTOS ha convalidato l'ipotesi infiammatoria dimostrando una riduzione statisticamente significativa, anche se modesta, degli eventi cardiovascolari indipendenti dai lipidi.

### Colchicina

La colchicina è un noto agente antinfiammatorio efficace nel bloccare l'artrite gottosa acuta, la febbre mediterranea familiare e la pericardite acuta. Sembra che agisca inibendo la polimerizzazione della tubulina e riducendo l'attivazione dell'IL-1 $\beta$ . Tardif, un ricercatore canadese, ha dimostrato che la colchicina ha ridotto gli eventi avversi cardiovascolari maggiori nei pazienti post-IM nello studio COLCOT,<sup>173</sup> e Nidorf, un ricercatore australiano, ha osservato un beneficio simile nei pazienti con CAD cronica nello studio LODOCO-2.<sup>174</sup>

### Il futuro

Si stanno conducendo attivamente ulteriori ricerche precliniche e cliniche su una serie di farmaci antinfiammatori. L'attenzione è ora rivolta a una fase successiva del percorso infiammatorio. L'attivazione dell'inflammasoma NLRP3 stimola la formazione di IL-1 $\beta$  e IL-18, due citochine altamente infiammatorie,<sup>175,176</sup> che a loro volta attivano l'IL-6, che aumenta la produzione di CRP da parte del fegato. Per il futuro, possiamo prevedere continui progressi nello sviluppo di agenti antinfiammatori per la prevenzione e/o il rallentamento della progressione dell'aterosclerosi. Così come una serie di farmaci si è rivelata utile nel trattamento dell'ipertensione, delle dislipidemie e dell'HF, è probabile che saranno disponibili anche diversi agenti antinfiammatori. La loro efficacia relativa in pazienti con diverse manifestazioni e stadi di aterosclerosi, la loro sicurezza, la tolleranza e il costo saranno importanti per selezionare il farmaco giusto, alla dose giusta, al momento giusto e per il paziente giusto.

## EMATOPOIESI CLONALE (si veda il Cap. 24)

Nel 2014, Jaiswal et al. hanno riportato il sequenziamento dell'intero esoma del DNA ottenuto dai leucociti del sangue periferico. Hanno rilevato mutazioni somatiche che portano all'espansione delle cellule staminali ematopoietiche associate a un aumento delle malattie cardiovascolari.<sup>177</sup> Queste cellule acquisiscono un aumento progressivo di tali mutazioni, soprattutto negli anziani. In un importante lavoro di monitoraggio<sup>178</sup> hanno definito questa condizione come ematopoiesi clonale di potenziale indeterminato, abbreviata in CHIP.

La CHIP è associata ad un'aterosclerosi accelerata, ad un aumento del rischio di calcificazione delle arterie coronarie, di IM, di SA calcifica, di trombosi intravascolare e di T2DM (Fig. 1.5). I geni driver della CHIP più comunemente mutati si verificano frequentemente in pazienti con SA grave e sono associati a un aumento dei leucociti proinfiammatori e a una mortalità eccessiva dopo una TAVR eseguita con successo.<sup>179</sup> La CHIP è associata a un quasi raddoppio dell'incidenza di malattie cardiovascolari e a un aumento del 40% della mortalità per tutte le cause.<sup>180</sup>

Per quasi due terzi di secolo, c'è stato un ampio consenso sull'identità e l'importanza dei classici fattori di rischio per l'ASCVD, tra cui l'elevato LDL-C, l'ipertensione, il T2DM e il fumo. Durante questo lungo periodo si è assistito a una lieve correzione di questi fattori. Circa 20 anni fa è stato aggiunto un nuovo fattore di rischio, l'infiammazione (si veda sopra). Più recentemente, la CHIP è emersa come un altro potente fattore di rischio indipendente dai classici fattori di rischio coronarico (canonici). È interessante contemplare le implicazioni di questa scoperta, nonché le sfide e le opportunità che essa presenta. In primo luogo, è necessario comprendere i meccanismi fondamentali attraverso i quali operano le mutazioni somatiche. Inoltre, occorre facilitare il riconoscimento e la diagnosi della CHIP e identificare le terapie. Sebbene non sia stato descritto alcun trattamento specifico, Libby

et al. hanno raccomandato un controllo adeguato dei fattori di rischio classici.<sup>180</sup> È stato suggerito che il canakinumab, l'anticorpo monoclonale che ha dimostrato di bloccare l'IL-1 $\beta$  nello studio CANTOS (si veda sopra), è stato associato a una marcata riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti con CHIP.<sup>181</sup> Questa interessante osservazione richiede una conferma.

## INTELLIGENZA ARTIFICIALE (si veda il Cap. 11)

### Il presente

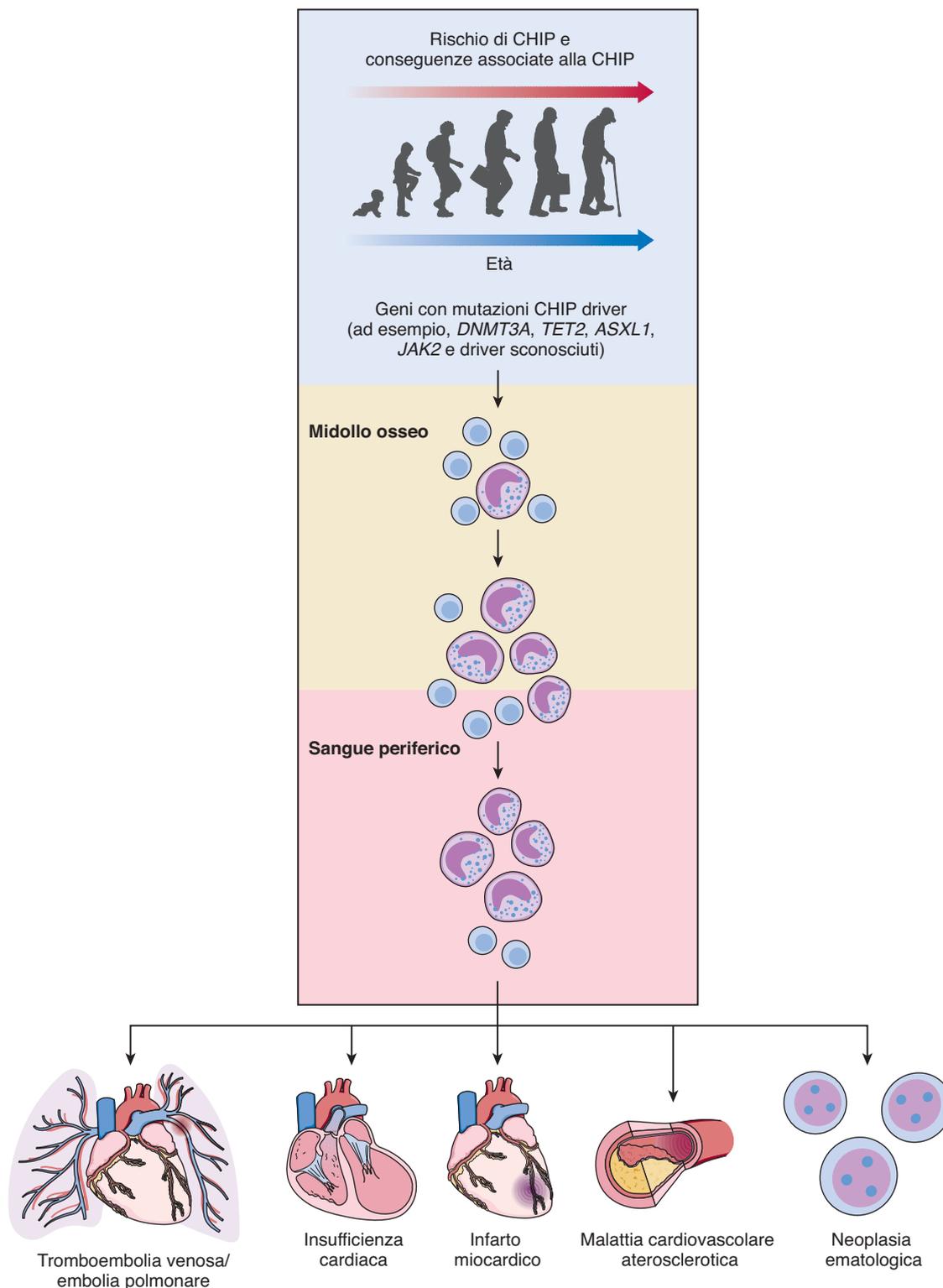
Si tratta di un vasto settore in cui le macchine sono programmate per eseguire una varietà di compiti complessi; l'apprendimento automatico è un importante sottosectore. L'intelligenza artificiale (*Artificial Intelligence*, AI) sta svolgendo un ruolo in rapida espansione nella ricerca biomedica e in molte branche della medicina clinica, soprattutto quelle in cui le quantità di informazioni sono enormi, spesso definite "big data". La cardiologia, con le sue numerose forme d'onda, le immagini, le analisi genomiche, i biomarcatori, i dispositivi e i loro segnali e i dati clinici dettagliati contenuti nelle voluminose cartelle cliniche elettroniche, sta diventando un settore di rilievo a cui l'AI può dare un enorme contributo.

Attia et al. della Mayo Clinic hanno dimostrato, in soggetti in ritmo sinusale, che il loro programma di AI era in grado di identificare coloro che avevano già sperimentato una fibrillazione atriale e che sono a rischio di recidiva.<sup>182</sup> Allo stesso modo, hanno sviluppato un programma che identifica i soggetti asintomatici con una frazione di eiezione anormalmente bassa e i soggetti con una normale funzione ventricolare sinistra a rischio di sviluppo futuro di disfunzione.<sup>183</sup> Pertanto, con l'aiuto dell'AI, un semplice ECG a 12 derivazioni potrebbe diventare uno strumento di screening molto più potente; può anche aiutare a stimare la prognosi, compresa la previsione della futura mortalità cardiovascolare nei pazienti con HF.<sup>184</sup> È stato anche riportato che l'AI utilizza l'ECG per rilevare la cardiomiopatia ipertrofica, stimare la risposta alla terapia di risincronizzazione cardiaca,<sup>185</sup> e identificare i pazienti ad alto rischio di eventi avversi quando vengono sottoposti a TAVR.

L'AI sembra essere utile nella valutazione della velocità di rilassamento ventricolare e nello screening della disfunzione diastolica. Segar et al. hanno utilizzato l'AI per identificare sottogruppi fenotipici distinti di pazienti con HFpEF. Hanno identificato tre fenogruppi distinti con caratteristiche cliniche ed esiti diversi.<sup>186</sup> Questo approccio potrebbe essere utilizzato per selezionare e/o stratificare i pazienti inseriti negli studi clinici sull'HFpEF. Data l'eterogeneità di questa patologia, potrebbe aiutare a identificare i sottogruppi che rispondono a terapie diverse. Una fenotipizzazione simile è stata riportata nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa.<sup>189</sup> Nell'analisi delle immagini cardiache, l'AI può analizzare sia la struttura che la funzione delle singole camere cardiache e di regioni specifiche di queste camere.<sup>187</sup>

### Il futuro

I diversi esempi di AI citati in precedenza rappresentano studi pilota su pazienti selezionati. Per determinarne la generalizzabilità e adattare questa tecnologia alla cura di routine dei pazienti, i risultati richiedono un'ulteriore convalida in sottogruppi di pazienti specifici e accuratamente fenotipizzati. L'obiettivo finale dell'AI in cardiologia clinica è accelerare la pratica della medicina di precisione (si veda oltre) e quindi migliorare l'assistenza sanitaria. L'AI potrebbe essere particolarmente utile nelle popolazioni con accesso limitato agli specialisti. Tuttavia, è stata sollevata la preoccupazione che l'AI possa porre un'ulteriore barriera tecnologica tra gli operatori sanitari e i loro pazienti. Si spera che abbia l'effetto opposto: svolgendo compiti complessi in modo rapido e accurato, potrebbe aumentare l'efficienza degli operatori molto impegnati, che avrebbero così più tempo da dedicare al contatto diretto con i pazienti. Nonostante le spese iniziali per lo sviluppo dei programmi necessari, l'AI potrebbe ridurre i costi riducendo la necessità di costose procedure diagnostiche non essenziali e abbreviando o evitando le ospedalizzazioni.



**FIGURA 1.5** Progressione dell'emopoiesi clonale di potenziale indeterminato (CHIP). Nell'ASCVD l'espansione delle cellule mieloidi determinata dalla CHIP aumenta l'infiammazione e la produzione di citochine nella placca. La CHIP può anche peggiorare la risposta al rimodellamento cardiaco indotto dalla pressione e promuovere la trombosi. (Da Khetarpal SA, Qamar A, Bick AG, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential reshapes age-related CVD. *J Am Coll Cardiol* 2019;74[4]:578-586.)

## CONCLUSIONI

Con l'approssimarsi del 400° anniversario della pubblicazione del *De Motu Cordis*<sup>1</sup>, può essere interessante soffermarsi sull'autore di questo scritto fondamentale per la scienza cardiovascolare e sul suo successivo impatto sulla cardiologia clinica. William Harvey era un medico molto rispettato, il medico di due re d'Inghilterra, un apprezzato docente e, naturalmente, un ricercatore straordinariamente dotato.

Oggi sarebbe classificato come una "trippla minaccia" accademica. La maggior parte dei ricercatori citati in questa rassegna erano (o sono) anch'essi una tripla minaccia. Diciotto di loro sono stati insigniti di un Premio Nobel. La cardiologia è quindi una specialità clinica basata sulla scienza e con una storia illustre. Le malattie cardiovascolari erano considerate piuttosto rare fino all'inizio del XX secolo, quando in un periodo relativamente breve hanno iniziato a essere riconosciute come le più comuni cause di morte nei paesi industrializzati.

La diagnosi e la gestione di queste patologie sono migliorate notevolmente dal 1950. Per l'autore è stato un privilegio unico avere avuto un posto in prima fila durante questo periodo ed essere testimone degli enormi progressi in questo campo. Tuttavia, nonostante questi progressi, l'incidenza della morbilità e della mortalità cardiovascolare rimangono preoccupantemente elevate.<sup>188</sup>

Siamo giunti a un punto critico nella storia della cardiologia. Per il futuro, sembra saggio muoversi in tre direzioni. La prima è quella di continuare ad applicare i progressi delle scienze di base per migliorare le cure cardiovascolari; questo approccio è stato utile alla nostra specialità per quasi 400 anni e continuerà ad esserlo. La seconda, di natura socioeconomica e politica, è quella di garantire che l'intera popolazione benefici dei numerosi progressi raggiunti.<sup>188</sup> Oggi non è certamente ancora così. L'assistenza cardiovascolare è in ritardo nei Paesi in via di sviluppo, nelle sacche di povertà e nelle minoranze dei Paesi industrializzati. Tuttavia, anche quando il trattamento e la prevenzione sono accessibili, spesso non vengono utilizzati. Ad esempio, l'ipertensione rimane un fattore di rischio di importanza critica per le malattie cardiache e cerebrovascolari. Da anni sono disponibili farmaci antipertensivi efficaci, ben tollerati e poco costosi. Tuttavia, la PA è ben controllata solo nella metà della popolazione ipertesa degli Stati Uniti. La terza, e forse la più importante, è quella di porre maggiore enfasi, energia intellettuale e risorse sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari e di iniziare a farlo il più presto possibile nella vita.

## BIBLIOGRAFIA

- Harvey W. *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus (An anatomical disquisition on the motion of the heart and blood in animals)*. London, 1628. Translated by Robert Willis. Surrey, England: Barnes; 1847.
- Malpighi M. *De Pulmonibus*. Bologna: Observations Anatomicae; 1661.
- Lower R. *De Corde in Gunther RT*. London: Dawson Press; 1933.
- Hales S. *Statistical Essays Containing Haemastatics; or, an Account of Some Hydraulic and Hydrostatical Experiments Made on the Blood and Blood Vessels of Animals*. 3rd ed; 1769.
- Laennec RTH. *Traité de l'auscultation médiate et des maladies du poumon et du Cœur*. 3rd ed; 1819.
- Withering W. *Account of the Foxglove and Some of its Medical Uses: with Practical Remarks on Dropsy, and Other Diseases*. London: GGJ and J Robinson, Paternoster-Row; 1785.
- Heberkoff NS. On the subject of methods of measuring blood pressure. *Medical Transactions*. 1772;2:59.
- Warren J. Remarks on angina pectoris. *N Engl J Med*. 1812;1:1-11.
- Oslor W. The Lumelian Lectures on angina pectoris *Lancet* 1.697:839.
- Mahomed FA. Some of the clinical aspects of chronic Bright's disease. *Guys Hosp Reports*. 1879;24:363.
- MacWilliam JA. Some applications of physiology to medicine II. Ventricular fibrillation and sudden death. *British Med J II*. 1923;215.
- Roentgen WC. *On a New Kind of Rays*. Sitzungsberichte der Würzburger Physik-med. Gesellschaft; 1895.
- Riva-Rocci S. Un Nuovo Sfigmomanometro. *Gaz Med Torino*. 1896;47:981-996.
- Korotkoff NS. On the subject of methods of measuring blood pressure. *Bull Imp Military Med Acad*. 1905;11:365-367.
- Einthoven W. The galvanometric registration of the human electrocardiogram, likewise a review of the use of the capillary-electrometer in physiology. *Pflüger's Arch f.d. ges Physiol*. 1903;99:472-480.
- Sones Jr FM, Shirey EK. Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis*. 1962;31:735-738.
- Edler I, Hertz CH. Use of ultrasonic reflectoscope for the continuous recording of movements of heart walls. *Kungl Fysiogr Sallsk Lund Forth*. 1954;24-40.
- Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography). I. Description of system. *Br J Radiol*. 1973;46:1016-1022.
- Lauterbur P. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature*. 1973;242:190-191.
- Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:827-832.
- Korosoglou G, Elhmidy Y, Steen H, et al. Prognostic value of high-dose dobutamine stress magnetic resonance imaging in 1,493 consecutive patients: assessment of myocardial wall motion and perfusion. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1225-1234.
- Stoll VM, Clarke WT, Levelt E, et al. Dilated cardiomyopathy: Phosphorus 31 MR spectroscopy at 7 T. *Radiology*. 2016;281:409-417.
- Williams MC, Hunter A, Shah ASV, et al. Use of coronary computed tomographic angiography to guide management of patients with coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1759-1768.
- Forssmann W. Die Sondierung des rechten Herzens [Probing of the right heart]. *Klin Wochenschr*. 1929;8:2085-2207.
- Cournand AF, Ranges HS. Catheterization of the right auricle in man. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1941;46:462-466.
- Richards DW. Cardiac output by the catheterization technique in various clinical conditions. *Fed Proc*. 1945;4:215-220.
- Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*. 1979;301:61-68.
- Zijlstra F, de Boer MJ, Hoornjste JCA, et al. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;328:680-684.
- Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med*. 1987;316:701-706.
- Gross RE, Hubbard JH. Surgical ligation of a patent ductus arteriosus: report of first successful case. *J Am Med Assoc*. 1939;112:729-733.
- Gibbon Jr JH. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med*. 1954;37:171-175.
- Starr A, Edwards ML. Mitral replacement: clinical experience with a ball-valve prosthesis. *Ann Surg*. 1961;154:726-740.
- Favaloro RG. Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary occlusion: operative technique. *Ann Thorac Surg*. 1968;5:334-339.
- Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994;344:563-570.
- Bright R. Tabular view of the morbid appearances in 100 cases connected with albuminuric urine. *Guys Hosp Rep*. 1836;1:380.
- Tigerstedt R, Bergman PG. Niere und Kreislauf. *Skand. Arch. Physiol*. 1898;8:223-271.
- Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on experimental hypertension: I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med*. 1934;59:347-379.
- Braun-Menendez E, Fasciolo JC, Leloir LF, Munoz JM. The substance causing renal hypertension. *J Physiol*. 1940;98:283-298.
- Weiss S. The development of the clinical concept of arterial hypertension. *N Engl J Med*. 1930;19:891-897.
- Kempner W. Treatment of hypertensive vascular disease with rice diet. *Am J Med*. 1948;4:545-577.
- Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc*. 1953;152:1501-1504.
- Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension I: results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *J Am Med Assoc*. 1967;202:1028-1034.
- Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension II: results in patients with diastolic blood pressures averaging 90 through 114 mm Hg. *J Am Med Assoc*. 1970;213:1143-1152.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: Executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Hypertension*. 2018;71:1269-1324.
- Carey RM. Special Article - the management of resistant hypertension: a 2020 update. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63:662-670.
- Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, et al. The unrecognized prevalence of primary aldosteronism: a cross-sectional study. *Ann Intern Med*. 2020;173:10-20.
- Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J*. 2021;42:152-161.
- Morris BJ. Gene team in blood pressure genetics. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10:e001776.
- Kraja AT, Cook JP, Warren HR, et al. New blood pressure-associated loci identified in meta-analyses of 475 000 individuals. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10:e001778.
- Van Oort S, Beulens JWJ, van Ballegoijen AJ, et al. Association of cardiovascular risk factors and lifestyle behaviors with hypertension: a Mendelian randomization study. *Hypertension*. 2020;76:1971-1979.
- Zafarmand MH, Spanjer M, Nicolaou M, et al. Influence of dietary approaches to stop hypertension-type diet, known genetic variants and their interplay on blood pressure in early childhood: ABCD study. *Hypertension*. 2020;75:59-70.
- Muralitharan RR, Jama HA, Xie L, et al. Microbial peer pressure: the role of the gut microbiota in hypertension and its complications. *Hypertension*. 2020;76:1674-1687.
- Wells MC. On rheumatism of the heart. *Trans Soc Improv Med and Chir Knowledge*. 1812;3:345.
- Harken DE, Ellis LB, Ware PF, Norman LR. The surgical treatment of mitral stenosis. I. Valvuloplasty. *N Engl J Med*. 1948;239:801-809.
- Inoue K, Owaki T, Nakamura T, et al. Clinical application of transvenous mitral commissurotomy by a new balloon catheter. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1984;87:394-402.
- Ross Jr J, Braunwald E, Morrow AG. Left heart catheterization by the transseptal route. A description of the technique and its applications. *Circulation*. 1960;22:927-934.
- Turi ZG, Reyes VP, Raju BS, et al. Percutaneous balloon versus surgical closed commissurotomy for mitral stenosis. *Circulation*. 1991;83:1179-1185.
- Meneguzzo-Moreno RA, Costa Jr JR, Gomes ML, et al. Very long term follow-up after percutaneous balloon mitral valvuloplasty. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2018;11:1945-1952.
- Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, et al. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122:674-681.
- Goar St FG, Fann JJ, Komtebedde J, et al. Endovascular edge-to-edge mitral valve repair: short-term results in a porcine model. *Circulation*. 2003;108:1990-1993.
- Feldman T, Foster E, Glower DD, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2011;364:1395-1406.
- Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;379:2307-2318.
- Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous mitral repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2018;379:2297-2306.
- Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary: a report of the ACC/AHA Joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2021;143:e35-e71.
- Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *Eur Heart J*. 1992;11:704-708.
- Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106:3006-3008.
- Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, et al. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation*. 2006;113:842-850.
- Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363:1597-1607.
- Cahill TJ, Terre J, George I. Over 15 years: the advancement of transcatheter aortic valve replacement. *Ann Cardiothorac Surg*. 2020;9:442-451.
- Carroll JD, Mack MJ, Vemulapalli S, et al. STS-ACC TVT registry of transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2492-2516.
- Snellen AH. *History of Cardiology*. Rotterdam: Donkor Academic Publications; 1984.
- Vaughan-Williams EM. Classification of anti-arrhythmic drugs. In: Sandoe E, Fleustad-Jansen E, Olesen KH, eds. *Symposium on Cardiac Arrhythmias, Sotetalje, Sweden*. AB Astra; 1970:449-472.
- Vaughan-Williams EM. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol*. 1984;24:129-147.
- Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*. 1991;324:781-788.
- Wellens HJJ. *Electrical Stimulation of the Heart in the Study and Treatment of Tachycardia*. Baltimore: University Park Press; 1971.
- Haft JJ. Treatment of arrhythmias by intracardiac electrical stimulation. *Prog Cardiovasc Dis*. 1974;16:539.
- Zoll PM. Resuscitation of the heart in ventricular standstill by external electrical stimulation. *N Engl J Med*. 1952;247:768-771.

78. Chardack WM, Gage AA, Greatbatch W. A transistorized, self-contained, implantable pacemaker for the long-term correction of complete heart block. *Surgery*. 1960;48:643–654.
79. Kouwenhoven WB, Jude JR, Knickerbocker GG. Closed-chest cardiac massage. *J Am Med Assoc*. 1960;173:1064–1067.
80. Lynch B, Amarasingham R, Neuman J. New method for terminating cardiac arrhythmias. Use of synchronized capacitor discharge. *J Am Med Assoc*. 1962;182:5485–55.
81. Mirowski M, Reid PR, Mower MM, et al. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med*. 1980;303:322–324.
82. Shivkumar K. Catheter ablation of ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*. 2019;380:1555–1564.
83. Andrade JC, Wells GA, Deyell MW, et al. Cryoablation of drug therapy for initial treatment of atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2021;384:305–315.
84. Bezzina CR, Lahrouchi N, Priori SG. Genetics of sudden cardiac death. *Circ Res*. 2015;116:1919.
85. Anitschkow N, Chalataw S. Ueber experimentelle cholesterinsteatose und ihre bedeutung für die entstehung einiger pathologischer prozesse. *Zentralbl. Allg. Pathol. Anat*. 1913;24:1–9.
86. Müller C. Xanthoma, hypercholesterolemia, angina pectoris. *Acta Med Scand*. 1938;89:75–84.
87. Gofman JW, Rubin L, McGinley JP, Jones HB. Hyperlipoproteinemia. *Am J Med*. 1954;17:514–520.
88. Bloch K. The biological synthesis of cholesterol. *Science*. 1965;150:19–28.
89. Lynen F. *Der Weg von der "aktivierten Essigsäure" zu den terpenen und der Fettsäuren*. *Die Pflanzl. Nobel. Stockholm*: Morstedt and Sons; 1965:205–245.
90. Endo A, Kuroda M, Tanzawa K. Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by ML236A and ML236B fungal metabolites, having hypocholesterolemic activity. *FEBS Lett*. 1976;72:323–326.
91. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*. 1986;232:34–47.
92. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell*. 2015;161:161–172.
93. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388:2532–2561.
94. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34:154–156.
95. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley Jr TH, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006;354:1264–1272.
96. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713–1722.
97. Schwartz GG, Steg PC, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097–2107.
98. Giugliano RP, Pedersen TR, Park J-G, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017;390:1962–1971.
99. Fire A, Xu S, Montgomery MK, et al. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 1998;391:806–811.
100. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382:1507–1519.
101. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;382:1520–1530.
102. Liu D, Peloso GM, Yu H, et al. Exome-wide association study of plasma lipids in >300,000 individuals. *Nature Genet*. 2017;49:1758–1766.
103. Wang X, Musunuru K. Angiopoietin-like 3. From discovery to therapeutic gene editing. *JACC (J Am Coll Cardiol): Basic Trans Sci*. 2019;4:755–762.
- 103a. Musunuru K, Chadwick AC, Mizoguchi T, et al. In vivo CRISPR base editing of PCSK9 durably lowers cholesterol in primates. *Nature*. 2021;593:429–434.
104. Gaudet D, Karwatowska KE, Baum SJ, et al. Vupanorsen, an N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to ANGPTL3 mRNA, lowers triglycerides and atherogenic lipoproteins in patients with diabetes hepatic steatosis, and hypertriglyceridaemia. *Eur Heart J*. 2020;41:3936–3945.
105. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;383:711–720.
106. Thanassoulis G. Lipoprotein(a) in calcific aortic valve disease: from genomics to novel drug target for aortic stenosis. *J Lipid Res*. 2016;57:917–924.
107. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2020;382:244–245.
108. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk. Insights from the FOURIER trial. *Circulation*. 2019;139:1483–1492.
109. Obrastzov WP, Strassenko ND. Zur Kenntniss der Thrombose der Koronararterien der Herzen. *Zeitschrift f Klin Med*. 1910;71:116.
110. Julian DG. Treatment of cardiac arrest in acute myocardial ischemia and infarction. *Lancet*. 1961;ii:840–844.
111. Maroko PR, Braunwald E. Modification of myocardial infarct size after coronary occlusion. *Ann Intern Med*. 1973;79:720–733.
112. Chazov EI, Mateeva LS, Mazaev AV. Intracoronary administration of fibrinolytic in acute myocardial infarction. *Ter Arkh*. 1976;48:8–19.
113. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet*. 1986;1:397–402.
114. Second International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988;2:349–360.
115. Pennica D, Holmes WE, Kohr WJ, et al. Cloning and expression of human tissue-type plasminogen activator cDNA in *E. coli*. *Nature*. 1983;301:214–221.
116. TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med*. 1985;312:932–936.
117. Zhu MM, Feit A, Chadow H, et al. Primary stent implantation compared with primary balloon angioplasty for acute myocardial infarction. A meta analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol*. 2001;88:297–301.
118. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med*. 1992;327:669–677.
119. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014;383:999–1008.
120. Anderson C, Johnson AD, Benjamin EJ, et al. 70-year legacy of the Framingham heart study. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16:687–698.
121. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, et al. Factors of risk in the development of coronary heart disease: six-year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1961;55:33–50.
122. Hope JA. *Treatise on the Diseases of the Heart and Great Vessels*. London: William-Kidd; 1832.
123. Mackenzie J. *Diseases of the Heart*, 3rd ed. London. Oxford University Press, 1913.
124. Black JW, Stevenson JS. Pharmacology of a new adrenergic beta-receptor compound. *Lancet*. 1962;2:311–314.
125. Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW. Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. *Science*. 1977;196:441–441.
126. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital. *Cape Town. S Afr Med J*. 1967;41:1271–1274.
127. Paspoularides A, Mirsky I, Hess OM, et al. Myocardial relaxation and passive diastolic properties in man. *Circulation*. 1986;74:991–1001.
128. Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy is important for all patients with congestive heart failure and ventricular dysynchrony. *Circulation*. 2006;114:2692–2698.
129. Holman WL, Bourge RC, McGiffin DC, Kirklin JK. Ventricular assist: experience with a pulsatile heterotopic device. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;6:147–153.
130. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341:709–717.
131. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993–1004.
132. Zelniker TA, Braunwald E. Clinical benefit of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:435–447.
133. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995–2008.
134. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413–1424.
- 134a. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med*. 2020;384:117–128.
135. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436–1446.
136. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370:1383–1392.
137. Braunwald E, Pfeffer MA. Treatment of heart failure with preserved ejection fraction: reflections on its treatment with an aldosterone antagonist. *JAMA Cardiol*. 2016;1:7–8.
138. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1609–1620.
139. Taubel J, Hauke W, Rump S, et al. Novel antisense therapy targeting microRNA-132 in patients with heart failure: results of a first-in-human phase 1b randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J*. 2021;42:178–188.
140. Kantrowitz A, Tjønneland S, Freed PS, et al. Intra-aortic balloon pump. *J Am Med Assoc*. 1968;203:988.
141. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345:1435–1443.
142. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med*. 2009;361(23):2241–2251.
143. Mehra MR, Uriel N, Naka Y. A fully magnetically levitated left ventricular assist device - Final report. *N Engl J Med*. 2019;380:1618–1627.
144. Farrar DJ, Holman WR, McBride LR, et al. Long-term follow-up of Thoratec ventricular assist device bridge-to-recovery patients successfully removed from support after recovery of ventricular function. *J Heart Lung Transplant*. 2001;21:516–521.
145. Yacoub MH. A novel strategy to maximize the efficacy of left ventricular assist devices as a bridge to recovery. *Eur Heart J*. 2001;22:534–540.
146. Dandel M, Weng Y, Siniawski H, et al. Heart failure reversal by ventricular unloading in patients with chronic cardiomyopathy: criteria for weaning from ventricular assist devices. *Eur Heart J*. 2011;32:1148–1160.
147. Birks EJ, Drakos SG, Patel SR, et al. Prospective multicenter study of myocardial recovery using left ventricular assist devices (RESTAGE-HF [Remission from Stage D Heart Failure]): Medium-Term and primary end point results. *Circulation*. 2020;142:2016–2028.
148. Abraham WT, Aggarwal S, Prabhu SD, et al. Ambulatory extra-aortic counterpulsation in patients with moderate to severe chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2014;2:526–533.
149. Meyns B, Klotz S, Simon A, et al. Proof of concept: hemodynamic response to long-term partial ventricular support with the synergy pocket micro-pump. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:79–86.
150. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001;409:860–891.
151. Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome. *Science*. 2001;291:1304–1351.
152. International Human Genomic Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequencing of the human genome. *Nature*. 2004;431:931–945.
153. Lander ES. Initial impact of the sequencing of the human genome. *Nature*. 2011;470:187–197.
154. Nikpey M, Goei A, Won H, et al. A comprehensive 1000 genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet*. 2015;47:1121–1130.
155. Collins FS, Doudna JA, Lander ES, Rotimi CN. Human molecular genetics and genomics - important advances and exciting possibilities. *N Engl J Med*. 2021;384:1–4.
156. Broeders M, Herrero-Hernandez P, Ernst MPT, et al. Sharpening the molecular scissors: advances in gene-editing technology. *iScience*. 2020;23:100789.
157. Frangoul H, Altschuler D, Cappellini MD, et al. CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and  $\beta$ -Thalassemia. *N Engl J Med*. 2021;384:252–260.
158. Ginsburg GS, McCarthy JJ. Personalized medicine: revolutionizing drug discovery and patient care. *Trends Biotechnol*. 2001;19:491–496.
159. Elliott PM. Personalized medicine for dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2021;42:175–177.
160. Jameson JL, Longo DL. Precision medicine - personalized, problematic, and promising. *N Engl J Med*. 2015;372:2229–2234.
161. Leopold JA, Loscalzo J. Emerging role of precision medicine in cardiovascular disease. *Circ Res*. 2018;122:1302–1315.
162. Gaye R, Lloyd-Jones DM. Primordial prevention of cardiovascular disease: several challenges remain. *Int J Cardiol*. 2019;274:370–380.
163. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation*. 2006;113:791–798.
164. Berry JD, Dyer A, Cai X, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2012;366:321–329.
165. Younus A, Aneni EC, Spatz ES, et al. A systematic review of the prevalence and outcomes of ideal cardiovascular health in US and non-US populations. *Mayo Clin Proc*. 2016;91:649–670.
166. Falkner B, Lurbe E. Primordial prevention of high blood pressure in childhood. An opportunity not to be missed. *Hypertension*. 2020;75:1142–1150.
167. Agarwal P, Morriveau TS, Kereliuk SM, et al. Maternal obesity, diabetes during pregnancy and epigenetic mechanisms that influence the developmental origins of cardiometabolic disease in the offspring. *Rit Rev Clin Lab Sci*. 2018;55:71–101.
168. Virchow R. *Cellular Pathology*. London: John Churchill; 1858.
169. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115.
170. Lawler PR, Bhatt DL, Godoy LC, et al. Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation. *Eur Heart J*. 2021;42:113–131.
171. Ridker PM. From C-reactive protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ Res*. 2016;118:145–156.
172. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1119–1131.



173. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;381:2497–2505.
174. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1838–1847.
175. Ridker PM. From CANTOS to CIRT to COLCOT to Clinic: will all atherosclerosis patients soon be treated with combination lipid-lowering and inflammation-inhibiting agents? *Circulation*. 2020;141:787–789.
176. Libby P. Interleukin-1 beta as a target for atherosclerosis therapy: biological basis of CANTOS and beyond. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2278–2289.
177. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med*. 2014;371:2488–2498.
178. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:111–121.
179. Mas-Peiro S, Hoffmann J, Fichtlscherer S, et al. Clonal haematopoiesis in patients with degenerative aortic valve stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2020;41:933–939.
180. Libby P, Sidlow R, Lin AE, et al. Clonal hematopoiesis. Crossroads of aging, cardiovascular disease, and cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:567–577.
181. Svensson EC, Madar A, Campbell CD, et al. Abstract 15111: TET2-driven clonal hematopoiesis predicts enhanced response to canakinumab in the CANTOS Trial: an exploratory analysis. *Circulation*. 2018;138:A15111–A15111.
182. Attia ZI, Noseworthy PA, Lopez-Jimenez F, et al. An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction. *Lancet*. 2019;394:861–867.
183. Attia ZI, Kapa S, Yao X, et al. Prospective validation of a deep learning electrocardiogram algorithm for the detection of left ventricular systolic dysfunction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30:668–674.
184. Kwon J-M, Kim K-H, Jeon K-H, et al. Artificial intelligence algorithm for predicting mortality of patients with acute heart failure. *PLoS One*. 2019;14:e0219302.
185. Feeny AK, Richard J, Patel D, et al. Machine learning prediction of response to cardiac resynchronization therapy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12:e007316.
186. Segar MW, Patel KV, Ayers C, et al. Phenomapping of patients with heart failure with preserved ejection fraction using machine learning-based unsupervised cluster analysis. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:148–158.
187. Zhang J, Gajjala S, Agrawal P, et al. Fully automated echocardiogram interpretation in clinical practice. *Circulation*. 2018;138:1623–1635.
188. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: Update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2982–3021.