



UNIVERSITÀ DI PARMA

ARCHIVIO DELLA RICERCA

University of Parma Research Repository

GLI INIBITORI DELL'HMGCOA REDUTTASI: LA FARMACOLOGIA DIETRO LE DIFFERENZE CLINICHE

This is the peer reviewed version of the following article:

Original

GLI INIBITORI DELL'HMGCOA REDUTTASI: LA FARMACOLOGIA DIETRO LE DIFFERENZE CLINICHE / Zimetti, Francesca; Bernini, Franco. - (2010), pp. 199-204. ((Intervento presentato al convegno 44° CONVEGNO INTERNAZIONALE Cardiologia tenutosi a Milano nel 27 Settembre-1 Ottobre.

Availability:

This version is available at: 11381/2828401 since: 2018-02-28T11:08:17Z

Publisher:

Fondazione Centro Cardiologia e Cardiochirurgia A. De Gasperis

Published

DOI:

Terms of use:

openAccess

Anyone can freely access the full text of works made available as "Open Access". Works made available

Publisher copyright

(Article begins on next page)

CARDIOLOGIA 2010

ATTI DEL 44° CONVEGNO INTERNAZIONALE

DIPARTIMENTO CARDIOVASCOLARE
"A. DE GASPERIS"

Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda
Milano

27 settembre-1 ottobre 2010

Direttore
FRANCESCO MAURI

Segreteria Editoriale
FIORELLA GHIONI



FONDAZIONE CENTRO CARDIOLOGIA
E CARDIOCHIRURGIA A. DE GASPERIS

Niguarda Ca' Granda

Grant educazionale



Finito di stampare nel mese di settembre 2010
per conto della Fondazione Centro Cardiologia e Cardiochirurgia A. De Gasperis
Stampa: APV Vaccani srl - Milano

© Copyright 2010 Fondazione Centro Cardiologia e Cardiochirurgia A. De Gasperis
Piazza Ospedale Maggiore, 3 - 20162 Milano

Riproduzione vietata

PRESENTAZIONE

La programmazione di un evento formativo di rilievo nel panorama nazionale come il convegno di Cardiologia di Milano, organizzato dal Dipartimento Cardiovascolare dell'Ospedale di Niguarda e giunto oramai alla sua 44^a edizione, comporta una lunga fase di elaborazione, in cui nella selezione degli argomenti si cercano di coniugare utilità clinica e novità.

Quando i membri del comitato scientifico e organizzativo iniziano le riunioni per delineare il programma, hanno ben presenti gli argomenti suggeriti dai partecipanti e li vagliano con le esigenze generate dalla loro esperienza per concentrare l'attenzione su:

- problemi clinici rilevanti residui in tema di patologie cardiovascolari;*
- possibili soluzioni in valutazione presso il Dipartimento;*
- proposte avanzate da altri gruppi per migliorare l'efficienza e l'efficacia del lavoro clinico di tutti i giorni.*

In questa maniera selezionano dalla marea di informazioni, che emergono dalle riviste scientifiche, da Internet, dalla stampa di settore, quelle che ritengono più interessanti per riproporle all'attenzione delle migliaia di cardiologi che vogliono avvalersi di questo strumento di formazione e di aggiornamento.

Gli ultimi anni sono stati caratterizzati da enormi e indiscutibili progressi nella cura dei soggetti affetti da patologie cardiovascolari. Le informazioni derivate dai grandi trial farmacologici hanno permesso di definire, in popolazioni di pazienti affetti da patologie specifiche piuttosto omogenee, strategie terapeutiche di grande efficacia che ne hanno ridotto la mortalità e le complicanze. Purtroppo si conosce bene l'esistenza di non pochi casi specifici che rispondono niente, poco, o male a terapie attive sulla maggior parte dei malati. È il problema degli "outlayers". Sono tante le cause che possono portare ad una mancata risposta: dalla diagnosi scorretta, al particolare meccanismo patogenetico, a resistenze ai trattamenti determinate da predisposizioni genetiche individuali. Nell'ultimo decennio la realizzazione della mappatura del genoma sta fornendo una nuova chiave di lettura del libro della vita e, all'interno di questo, del capitolo della predisposizione allo sviluppo delle malattie. Si è voluto aprire questo convegno con una sezione che tratta l'evoluzione del modo di studiare e di curare le malattie con l'affermazione progressiva del ruolo della genetica e della farmacogenomica. Si ha la sensazione che nei prossimi anni si assisterà ad una vera rivoluzione, in cui lo studio del DNA e delle sue funzioni porterà ad una migliore conoscenza delle cause determinanti o predisponenti alle diverse malattie e ad una reale "personalizzazione" della terapia medica. Sono i primi passi di un lungo e non facile cammino, che porterà molto lontano.

L'elevato livello delle prestazioni diagnostiche e terapeutiche raggiunto in campo cardiologico ha dato il maggior contributo, come riconosciuto da tutti, al prolungamento della vita media e anche al miglioramento della sua qualità. In particolare la cardiopatia ischemica, considerata il maggior killer della società moderna perché responsabile del 20% dei decessi nelle società avanzate, ha visto fortemente ridotta la sua nocività

almeno nelle fasi acute (infarto miocardico e angina instabile). Questo fatto ha aperto almeno due nuovi scenari:

- uno popolato da soggetti che presentano un progressivo aggravamento della malattia ischemica o di qualsiasi altra patologia cardiaca fino a sfociare nell'insufficienza cardiaca, con tutti i problemi terapeutici che questa comporta nei diversi stadi di gravità;*
- l'altro in cui i cardiopatici cronici si trovano esposti a malattie di altri organi o a patologie neoplastiche, con tutti i problemi che ne conseguono di interferenze farmacologiche.*

Le tematiche verranno sviluppate in sessioni dedicate all'individuazione di terapie non solo farmacologiche per contrastare l'evoluzione, tendenzialmente pessima, dell'insufficienza cardiaca nelle sue fasi più avanzate (assistenza respiratoria, sostegno della funzione renale, supporto meccanico alla circolazione) e di nuove strategie terapeutiche per curare le copatologie. In particolare, lo sviluppo di malattie neoproliferative in pazienti cardiopatici impone maggior attenzione all'uso di farmaci antiproliferativi potenzialmente tossici anche per le cellule miocardiche, e quindi in grado di peggiorare la prognosi del curato.

La terapia delle aritmie cardiache, soprattutto quelle ventricolari, che condizionano pesantemente la qualità di vita e la prognosi di molte malattie cardiovascolari, continua ad essere oggetto di attenzione sia per la prevenzione sia per la cura in maniera più efficace di quanto si possa fare con farmaci.

Una particolare attenzione viene rivolta agli obiettivi che la ricerca scientifica sta perseguendo in Europa con l'aiuto delle nuove tecnologie per lo studio dell'insufficienza cardiaca post-ischemica, del controllo a distanza dello stato di funzionamento del cuore artificiale e dello sviluppo della placca aterosclerotica.

Complessivamente il comitato scientifico si augura di offrire, anche quest'anno, all'attenzione dei partecipanti al Convegno e ai lettori di questo libro una serie di temi di grande attualità, svolti con la competenza di chi quotidianamente si cimenta con la necessità di curare patologie sempre più complesse con terapie le più individualizzate possibili.

L'enorme lavoro redazionale che sta alle spalle di questo testo trova gratificazione nella constatazione che lo stesso rappresenta per molti cardiologi italiani un riferimento fisso per il loro aggiornamento. Per facilitarne la consultazione per la prima volta viene fornito anche in formato elettronico (pdf), consultabile velocemente con il programma di lettura più diffuso: "Acrobat Reader".

Infine è doveroso ringraziare tutti coloro che a diverso titolo (comitato scientifico, relatori, segreteria organizzativa e redazionale, industrie farmaceutiche) hanno contribuito alla realizzazione del Convegno e alla redazione del libro con intelligenza e impegnabile impegno.

*Francesco Mauri
Direttore del Dipartimento Cardiovascolare
"A. De Gasperis", Ospedale Niguarda Ca' Granda-Milano*

Sommario

1

L'EVOLUZIONE DELLA TERAPIA CARDIOVASCOLARE: DAGLI STUDI DI POPOLAZIONE ALLA TERAPIA INDIVIDUALIZZATA

Dai sintomi alle cause della malattia: ricerca della terapia più appropriata <i>Francesco Mauri</i>	3
L'evoluzione della terapia cardiovascolare dagli studi di popolazione alla terapia individualizzata: l'approccio fisiopatologico <i>Claudio Rapezzi, Alessandra Bernardini</i>	9
L'evoluzione della terapia cardiovascolare: l'approccio epidemiologico <i>Gianni Tognoni</i>	13
L'evoluzione della terapia cardiovascolare: dagli studi di popolazione alla terapia individualizzata. L'approccio genetico <i>Cesare Sirtori, Michela Triolo</i>	21
Letture	
Causalità probabilistica e cardiogenetica <i>Giovanni Boniolo</i>	29

SIMPOSIO

LA CARDIOLOGIA SOLIDALE

LA REGIONE LOMBARDIA ED I PROGETTI DI SOLIDARIETÀ INTERNAZIONALE

Il progetto "Ospitalità" Fondazione Don Carlo Gnocchi - Dipartimento Cardiochirurgico A. De Gasperis - Regione Lombardia per la cura di giovani cardiopatici provenienti da paesi esteri a basso livello assistenziale <i>Maurizio Ferratini, Stefano Marianeschi, Andrea Moraschi, Antonio Pezzano, Vittorino Ripamonti, Vittorio Racca, Fiore Iorio, Ettore Vitali, Luigi Martinelli, Luigi Mauri, Marilena Pesaresi, Arketa Pllumi, Elena Ribera, Francesco Santoro</i>	35
---	----

L'Associazione Bambini Cardiopatici nel Mondo: esportare e riprodurre nel mondo la cardiocirurgia pediatrica <i>Alessandro Frigiola</i>	44
--	----

CARDIOPATIA ISCHEMICA DOPO EVENTO ACUTO E RIVASCOLARIZZAZIONE MIOCARDICA

Cardiopatia ischemica dopo evento acuto e rivascolarizzazione: stratificazione del rischio <i>Kenneth Ducci, Simone Grotti, Paolo Angioli, Giovanni Falsini, Francesco Liistro, Leonardo Bolognese</i>	45
Prevenzione secondaria e dopo sindrome coronarica acuta. Le terapie consolidate e quelle nuove <i>Stefano Savonitto, Rossana Fusco</i>	56
Frequenza ed intensità del follow-up. Utilità o meno degli esami ripetuti <i>Stefano De Servi, Giuseppe Mariani, Matteo Mariani</i>	65
Counseling e riabilitazione: last but not the least <i>Raffaele Griffo</i>	74

SIMPOSIO

IL TRATTAMENTO MEDICO DELL'ISCHEMIA CRONICA: NUOVI CANALI DA SEGUIRE

La "corrente tardiva del Na ⁺ " nella fisiopatologia cardiaca <i>Antonio Zaza</i>	79
Terapia della angina cronica stabile: nuovi canali. Evidenze cliniche <i>Piera Merlini, Francesco Mauri</i>	85

2

MALATTIE ONCOLOGICHE E CUORE

Tumori cardiaci primitivi e secondari: la diagnostica <i>Antonella Moreo, Edgardo Bonacina, Francesco Musca, Stefania Cataldo, Benedetta De Chiara, Giuseppina Quattrocchi, Francesca Spanò, Oriana Belli, Elisabetta Lobiati, Daniela Cassani, Francesco Mauri</i>	91
--	----

Tumori cardiaci primitivi e secondari: terapia <i>Aldo Cannata, Tiziano Colombo, Luca Botta, Ilaria Schiavetto</i>	99
Cardiotossicità nelle chemioterapie: meccanismi biomolecolari e terapia <i>Carlo Cipolla, Andrea Marinetti, Chiara Redaelli Spreafico, Alessandro Colombo, Daniela Cardinale</i>	104
Neoplasie e cardiopatie concomitanti: come procedere <i>Gianfranco Sinagra, Laura Massa, Francesca Brun, Serena Rakar, Davide Stolfo, Giulia Russo, Andrea Di Lenarda</i>	109

CUORE E...

Cuore e malattie reumatiche e autoimmuni <i>Silvia Maestroni, Francesca Brucato, Bianca Canesi, Davide Cumetti, Letizia Ricci, Salvatore Scialfa, Antonio Brucato</i>	115
Cuore e... malattie ematologiche <i>Paola Marengo</i>	119
Sintomi psichiatrici e cardiopatia <i>Tullio Gasperoni</i>	129

SIMPOSIO

SE UN TRAPIANTATO DI CUORE ARRIVA IN PRONTO SOCCORSO

Inquadramento diagnostico: come raccogliere l'anamnesi e quali elementi clinici ricercare/valorizzare <i>Maurizio Porcu, Marco Corda, Pierpaolo Orrù, Giorgio Giardina, Ilaria Manca, Daniele Pasqualucci</i>	137
Se un trapiantato di cuore arriva in pronto soccorso: sindrome coronarica acuta <i>Andrea Garascia, Claudia Vittori, Rosanna Lauciello, Alessandro Verde, Francesca Macera, Grazia Foti, Gabriella Masciocco, Fabio Turazza, Maria Frigerio</i>	146
Bradi- e tachiaritmie dopo trapianto cardiaco <i>Francesco Tona, Elena Osto</i>	150
Urgenze non cardiologiche <i>Luciano Potena, Paolo Romani, Angelo Branzi</i>	157

Letture

- La terapia farmacologica dell'insufficienza cardiaca cronica in dialisi 164
Gennaro Cice, Salvatore D'Isa

**IL CARDIOPATICO IN TERAPIA INTENSIVA, NON SOLO FARMACI:
QUANDO, PERCHÉ E COME...**

- Lo scompenso cardiaco acuto ed il trattamento sostitutivo renale:
dall'ultrafiltrazione all'emodialisi 169
Antonio Santoro
- La "corsa" all'ossigenazione: il supporto ventilatorio non invasivo e invasivo 173
Roberto Paino
- Come valutare oggi il profilo emodinamico del paziente in terapia intensiva 177
Pier Luigi Temporelli
- Modello organizzativo multidisciplinare per il trattamento dello scompenso acuto 182
Marco Lanfranconi

SIMPOSIO**DALL'EBM AL MIO PAZIENTE: EVIDENZE DI PREVENZIONE
E GESTIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE**

- Le statine nella sindrome coronarica acuta: dalle alte dosi all'alta efficacia 193
Andrea Macchi
- Gli inibitori dell'HMGC_oA reduttasi: la farmacologia dietro le differenze cliniche 199
Francesca Zimetti, Franco Bernini
- Aderenza e sostenibilità terapeutica. Una sfida da vincere 205
Furio Colivicchi, Alessandro Aiello

3**ABLAZIONE TRANSCATETERE. UPDATE SU INDICAZIONI,
RISULTATI, COMPLICANZE**

- Tachicardia sopraventricolare 211
Maurizio Lunati

Ablazione transcatetere - Update su indicazioni, risultati, complicanze: flutter atriale <i>Roberto De Ponti</i>	215
Ablazione transcatetere. Update su indicazioni, risultati e complicanze <i>Paolo Della Bella, Francesca Baratto, Nicola Trevisi</i>	222
Fibrillazione atriale <i>Riccardo Cappato</i>	228
L'ablazione chirurgica della fibrillazione: a chi e come <i>Angelo Graffigna</i>	234
Letture	
La Sindrome di Brugada: dall'identificazione clinica all'inquadramento genetico e biomolecolare <i>Silvia G. Priori</i>	241

SIMPOSIO

MONITORAGGIO CONTINUO DELLE ARITMIE: SESSIONE DI CASI CLINICI

Il loop recorder impiantabile: applicazioni e linee guida <i>Fabrizio Ammirati, Roberto Colaceci, Fabio Ferranti, Manuela Bocchino, Giuliano Pighini, Mariagrazia Romano</i>	247
Diagnosi di sincope inspiegata: caso clinico <i>Maria Rita Vecchi</i>	255
Monitoraggio della fibrillazione atriale: caso clinico <i>Gaetano Senatore, Claudia Amellone, Marco Giuggia, Giuseppe Trapani, Benedetta Giordano, Barbara Indino, Lara Belgini</i>	256
Monitoraggio continuo del paziente affetto da stroke: caso clinico <i>Vittorio Giudici, Alessandro Locatelli, Bruno Casiraghi, Maurizio Tespili, Roberto Grandi</i>	262

SIMPOSIO

LA CHIRURGIA VALVOLARE CON APPROCCIO MINI-INVASIVO: SICUREZZA ED EFFICACIA

L'opzione mini-invasiva modifica i criteri di indicazione chirurgica nelle valvulopatie? <i>Aldo Cannata, Pasquale Antonio Fratto, Claudio Francesco Russo, Luigi Martinelli</i>	264
--	-----

X

- La chirurgia valvolare con approccio mini-invasivo: sicurezza ed efficacia 267
Pasquale Antonio Fratto
- Il trattamento della stenosi aortica nell'anziano. Intervento in ministernotomia 270
Claudio Francesco Russo, Luca Botta, Marco Lanfranconi, Cecilia Marchetti, Luca Passini, Francesco Pelizzoni
- La chirurgia valvolare con approccio mini-invasivo: sicurezza ed efficacia. Un caso clinico 272
Alberto Barosi, Salvatore Francesco Trunfio, Luigi Martinelli

SPORT E ARITMIE

- L'interpretazione dell'ECG nell'atleta 275
Domenico Corrado, Federico Migliore, Alessandro Zorzi,
- Lo sport facilita le aritmie? 284
Pietro Delise, Emanuela Lanari, Nadir Sitta, Monica Centa
- La valutazione del rischio aritmico nello sportivo e i nuovi accertamenti diagnostici 289
Alessandro Biffi, Luisa Verdile, Barbara Di Giacinto, Laura Fiaccarini
- Quando concedere l'idoneità all'atleta con aritmie 295
Paolo Zeppilli, Massimiliano Bianco, Vincenzo Palmieri
- Aritmie e sport. Il rischio in età pediatrica 302
Gabriele Vignati

SIMPOSIO

UN ALTRO CUORE: TRAPIANTO E ASSISTENZA MECCANICA A CONFRONTO, A 25 ANNI DAL PRIMO TRAPIANTO DI CUORE IN ITALIA

- Vivere con l'assistenza meccanica: accettabilità da parte del paziente e qualità della vita 307
Maddalena Modica, Maurizio Ferratini, Rosa Spezzaferri, Paola Mazzini, Claudia Vittori, Luigi Martinelli, Maria Frigerio
- Il trapianto cardiaco nel 2010: è ancora il gold standard per il trattamento radicale dello scompenso? 310
Luigi Martinelli

Un altro cuore: trapianto e assistenza meccanica a confronto, a 25 anni dal primo trapianto di cuore in Italia <i>Giuseppe Faggian</i>	314
--	-----

4

SIMPOSIO CONGIUNTO MEDICI-INFERMIERI

LA CARDIOLOGIA NELL'OSPEDALE PER INTENSITÀ DI CURA

La cardiologia nell'ospedale per intensità di cura; perché cambiare: i presupposti e le esperienze esistenti, i vantaggi e le opportunità <i>Carlo Nicora</i>	323
---	-----

La cardiologia nell'ospedale per intensità di cura: perché cambiare i presupposti e le esperienze esistenti; i dubbi e i rischi <i>Alessandro Boccanelli</i>	329
--	-----

Il paziente al centro del percorso di cura: chi sarà il playmaker? Tutor vs case manager <i>Edoardo Manzoni</i>	331
---	-----

La gestione multidisciplinare: vantaggi e limiti per il paziente cardiopatico <i>Francesco Bovenzi, Cristiano Lisi, Mauro Lazzari, Roberto Lorenzoni, Andrea Boni, Cristina Gemignani, Lauro Cortigiani</i>	340
--	-----

L'assistenza infermieristica: che cosa si modifica nella formazione professionale, nel rapporto con il paziente e con il medico <i>Giovanna Bollini</i>	347
---	-----

Letture

Come può essere modificato efficacemente il rischio cardiovascolare: dall'ipertensione arteriosa alla fibrillazione atriale <i>Alessandro Capucci, Alessandro Marinelli</i>	351
---	-----

SIMPOSIO

UN CASO DI IMPIANTO IBRIDO DI PROTESI AORTICA

Letture

È appropriato inserire la statina nel panel dei presidi farmacologici per la gestione del paziente con evento vascolare acuto? <i>Achille Gaspardone, Giulio Stefanini, Fabio Menghini, Tiziana Cogliandro</i>	358
--	-----

Letture

Nuovi dati con ivabradina: dall' *Evidence Based Medicine* alla pratica clinica 364
Marco Metra, Silvia Bugatti, Valentina Carubelli, Carlo Lombardi, Luca Bettari, Valentina Lazzarini, Elena Pezzotti, Marianna Adamo, Laura Lupi, Rossella Danesi, Livio Dei Cas

LA CARDIOPATIA ISCHEMICA AL FEMMINILE

Aspetti peculiari della fisiopatologia della cardiopatia ischemica nella donna.
Il ruolo della biologia molecolare 374
Rosanna Abbate, Betti Giusti, Giulia Degl'Innocenti, Luciana Rossi, Ilaria Lapini

L'epidemiologia delle sindromi coronariche acute a partire dai dati amministrativi.
L'esperienza della Regione Lombardia 379
Elena Corrada, Pietro Barbieri, Marco Mennuni, Patrizia Presbitero

Il ricorso alla rivascolarizzazione e i suoi risultati nella donna.
Il registro REAL della Regione Emilia-Romagna 390
Caterina Caminiti, Diego Ardissino, Luca Braglia, Rossana De Palma, Paolo Guastaroba, Antonio Manari, Antonio Marzocchi, Paolo Ortolani, Emilia Solinas

Impatto psicosociale dell'infarto miocardico nella donna 396
Roberto Lusardi, Chiara Foà

Peculiarità di gestione della terapia cardiologica della donna 406
Maria Grazia Modena, Raffaella Marzullo

SIMPOSIO**FIBRILLAZIONE ATRIALE 2010. NUOVE ACQUISIZIONI**

La valutazione del rischio tromboembolico e le nuove prospettive terapeutiche 413
Maurizio Landolina, Roberto Rordorf, Alessandro Vicentini, Simone Savastano, Edoardo Gandolfi, Enrico Chieffo, Luca Ballerini

Fibrillazione atriale 2010: nuove acquisizioni.
Le novità terapeutiche farmacologiche e i nuovi outcome 420
Giovanni Luca Botto, Mario Luzi, Giovanni Russo, Barbara Mariconti, Carlo Campana

L'interazione tra insufficienza cardiaca e FA 427
Manlio Cipriani, Rosanna Lauciello, Claudia Vittori, Francesca Macera, Alessandro Verde, Enrico Ammirati, Andrea Garascia, Fabrizio Oliva, Maria Frigerio

5**LA RICERCA IN EUROPA: PROGETTI INFORMATICI IN CARDIOLOGIA**

- Piattaforma virtuale per lo studio della disfunzione post-ischemica:
il progetto VPH2 437
Luigi Martinelli, Salvatore Francesco Trunfio
- Predizione di crescita della placca aterosclerotica
e supporto decisionale: il progetto ARTreat 443
*Maria Giovanna Trivella, Federico Vozzi, Mariarita Puntoni, Nicoletta Vesentini,
Claudia Kusmic, Paolo Marraccini, Gualtiero Pelosi, Oberdan Parodi*
- Sensoristica ed assistenza remota del cuore artificiale:
il progetto SensorART 448
*Maria Frigerio, Raffaele Caruso, Andrea Garascia, Luigi Martinelli,
Oberdan Parodi, Maria Giovanna Trivella*

INTERVENTISTICA 2010

- Che cosa abbiamo imparato sul trattamento del tronco comune dai
trial randomizzati 456
*Imad Sheiban, Dario Sillano, Vincenzo Infantino, Claudio Moretti,
Giuseppe Biondi-Zoccai*
- La trombosi dello stent nel mondo reale: frequenza ed elementi predittivi 462
Alfonso Ielasi, Antonio Colombo
- Trattamento percutaneo delle valvulopatie 471
*Silvio Klugmann, Giuseppe Bruschi, Federico De Marco, Jacopo Oreglia,
Paola Colombo, Luigi Martinelli*

Autori

Abbate Rosanna	374	Canesi Bianca	115
Adamo Marianna	364	Cannata Aldo	99, 264
Aiello Alessandro	205	Cappato Riccardo	228
Amellone Claudia	256	Capucci Alessandro	351
Ammirati Enrico	427	Cardinale Daniela	104
Ammirati Fabrizio	247	Carubelli Valentina	364
Angioli Paolo	45	Caruso Raffaele	448
Ardissino Diego	390	Casiraghi Bruno	262
Ballerini Luca	413	Cassani Daniela	91
Baratto Francesca	222	Cataldo Stefania	91
Barbieri Pietro	379	Centa Monica	284
Barosi Alberto	272	Chieffo Enrico	413
Belgini Lara	256	Cice Gennaro	164
Belli Oriana	91	Cipolla Carlo	104
Berardini Alessandra	9	Cipriani Manlio	427
Bernini Franco	199	Cogliandro Tiziana	358
Bettari Luca	364	Colaceci Roberto	247
Bianco Massimiliano	295	Colivicchi Furio	205
Biffi Alessandro	289	Colombo Alessandro	104
Biondi-Zoccai Giuseppe	456	Colombo Antonio	462
Boccanelli Alessandro	329	Colombo Paola	471
Bocchino Manuela	247	Colombo Tiziano	99
Bollini Giovanna	347	Corda Marco	137
Bolognese Leonardo	45	Corrada Elena	379
Bonacina Edgardo	91	Corrado Domenico	275
Boni Andrea	340	Cortigiani Lauro	340
Boniolo Giovanni	29	Cumetti Davide	115
Botta Luca	99, 270	Danesi Rossella	364
Botto Giovanni Luca	420	De Chiara Benedetta	91
Bovenzi Francesco	340	De Marco Federico	471
Braglia Luca	390	De Palma Rossana	390
Branzi Angelo	157	De Ponti Roberto	215
Brucato Antonio	115	De Servi Stefano	65
Brucato Francesca	115	Degl'Innocenti Giulia	374
Brun Francesca	109	Dei Cas Livio	364
Bruschi Giuseppe	471	Delise Pietro	284
Bugatti Silvia	364	Della Bella Paolo	222
Caminiti Caterina	390	Di Giacinto Barbara	289
Campana Carlo	420	Di Lenarda Andrea	109

D'Isa Salvatore	164	Lobiati Elisabetta	91
Ducci Kenneth	45	Locatelli Alessandro	262
Faggian Giuseppe	314	Lombardi Carlo	364
Falsini Giovanni	45	Lorenzoni Roberto	340
Ferranti Fabio	247	Lunati Maurizio	211
Ferratini Maurizio	35, 307	Lupi Laura	364
Fiaccarini Laura	289	Lusardi Roberto	396
Foà Chiara	396	Luzi Mario	420
Foti Grazia	146	Macchi Andrea	193
Fratto Pasquale Antonio	264, 267	Macera Francesca	146, 427
Frigerio Maria	146, 307, 427, 448	Maestroni Silvia	115
Frigiola Alessandro	44	Manari Antonio	390
Fusco Rossana	56	Manca Ilaria	137
Gandolfi Edoardo	413	Manzoni Edoardo	331
Garascia Andrea	146, 427, 448	Marchetti Cecilia	270
Gaspardone Achille	358	Marenco Paola	119
Gasperoni Tullio	129	Marianeschi Stefano	35
Gemignani Cristina	340	Mariani Giuseppe	65
Giardina Giorgio	137	Mariani Matteo	65
Giordano Benedetta	256	Mariconti Barbara	420
Giudici Vittorio	262	Marinelli Alessandro	351
Giuggia Marco	256	Marinetti Andrea	104
Giusti Betti	374	Marraccini Paolo	443
Graffigna Angelo	234	Martinelli Luigi	35, 264, 272, 307, 310, 437, 448, 471
Grandi Roberto	262	Marzocchi Antonio	390
Griffo Raffaele	74	Marzullo Raffaella	406
Grotti Simone	45	Masciocco Gabriella	146
Guastaroba Paolo	390	Massa Laura	109
Ielasi Alfonso	462	Mauri Francesco	3, 85, 91
Indino Barbara	256	Mauri Luigi	35
Infantino Vincenzo	456	Mazzini Paola	307
Iorio Fiore	35	Menghini Fabio	358
Klugmann Silvio	471	Mennuni Marco	379
Kusmic Claudia	443	Merlini Piera	85
Lanari Emanuela	284	Metra Marco	364
Landolina Maurizio	413	Migliore Federico	275
Lanfranconi Marco	182, 270	Modena Maria Grazia	406
Lapini Ilaria	374	Modica Maddalena	307
Lauciello Rosanna	146, 427	Moraschi Andrea	35
Lazzari Mauro	340	Moreo Antonella	91
Lazzarini Valentina	364	Moretti Claudio	456
Liistro Francesco	45	Musca Francesco	91
Lisi Cristiano	340		

Nicora Carlo	323	Santoro Francesco	35
Oliva Fabrizio	427	Savastano Simone	413
Oreglia Jacopo	471	Savonitto Stefano	56
Orrù Pierpaolo	137	Schiavetto Ilaria	99
Ortolani Paolo	390	Scialfa Salvatore	115
Osto Elena	150	Senatore Gaetano	256
Paino Roberto	173	Sheiban Imad	456
Palmieri Vincenzo	295	Sillano Dario	456
Parodi Oberdan	443, 448	Sinagra Gianfranco	109
Pasqualucci Daniele	137	Sirtori Cesare	21
Passini Luca	270	Sitta Nadir	284
Pelizzoni Francesco	270	Solinas Emilia	390
Pelosi Gualtiero	443	Spanò Francesca	91
Pesaresi Marilena	35	Spezzaferri Rosa	307
Pezzano Antonio	35	Stefanini Giulio	358
Pezzotti Elena	364	Stolfo Davide	109
Pighini Giuliano	247	Temporelli Pier Luigi	177
Pllumi Arketa	35	Tespili Maurizio	262
Porcu Maurizio	137	Tognoni Gianni	13
Potena Luciano	157	Tona Francesco	150
Presbitero Patrizia	379	Trapani Giuseppe	256
Priori Silvia G.	241	Trevisi Nicola	222
Puntoni Mariarita	443	Triolo Michela	21
Quattrocchi Giuseppina	91	Trivella Maria Giovanna	443, 448
Racca Vittorio	35	Trunfio Salvatore Francesco	272, 437
Rakar Serena	109	Turazza Fabio	146
Rapezzi Claudio	9	Vecchi Maria Rita	255
Redaelli Spreafico Chiara	104	Verde Alessandro	146, 427
Ribera Elena	35	Verdile Luisa	289
Ricci Letizia	115	Vesentini Nicoletta	443
Ripamonti Vittorino	35	Vicentini Alessandro	413
Romani Paolo	157	Vignati Gabriele	302
Romano Mariagrazia	247	Vitali Ettore	35
Rordorf Roberto	413	Vittori Claudia	146, 307, 427
Rossi Luciana	374	Vozzi Federico	443
Russo Claudio Francesco	264, 270	Zaza Antonio	79
Russo Giovanni	420	Zeppilli Paolo	295
Russo Giulia	109	Zimetti Francesca	199
Santoro Antonio	169	Zorzi Alessandro	275

1

L'EVOLUZIONE DELLA TERAPIA CARDIOVASCOLARE: DAGLI STUDI DI POPOLAZIONE ALLA TERAPIA INDIVIDUALIZZATA

Dai sintomi alle cause della malattia: ricerca della terapia più appropriata	3
L'evoluzione della terapia cardiovascolare dagli studi di popolazione alla terapia individualizzata: l'approccio fisiopatologico	9
L'evoluzione della terapia cardiovascolare: l'approccio epidemiologico	13
L'evoluzione della terapia cardiovascolare: dagli studi di popolazione alla terapia individualizzata. L'approccio genetico	21
Letture	
Causalità probabilistica e cardiogenetica	29

SIMPOSIO

LA CARDIOLOGIA SOLIDALE

LA REGIONE LOMBARDIA ED I PROGETTI DI SOLIDARIETÀ INTERNAZIONALE

Il progetto "Ospitalità" Fondazione Don Carlo Gnocchi - Dipartimento Cardiocirurgico A. De Gasperis - Regione Lombardia per la cura di giovani cardiopatici provenienti da paesi esteri a basso livello assistenziale	35
L'Associazione Bambini Cardiopatici nel Mondo: esportare e riprodurre nel mondo la cardiocirurgia pediatrica	44

CARDIOPATIA ISCHEMICA DOPO EVENTO ACUTO E RIVASCOLARIZZAZIONE MIOCARDICA

Cardiopatia ischemica dopo evento acuto e rivascularizzazione: stratificazione del rischio	45
Prevenzione secondaria e dopo sindrome coronarica acuta. Le terapie consolidate e quelle nuove	56
Frequenza ed intensità del follow-up. Utilità o meno degli esami ripetuti	65
Counseling e riabilitazione: last but not the least	74

SIMPOSIO

IL TRATTAMENTO MEDICO DELL'ISCHEMIA CRONICA: NUOVI CANALI DA SEGUIRE

La "corrente tardiva del Na ⁺ " nella fisiopatologia cardiaca	79
Terapia della angina cronica stabile: nuovi canali. Evidenze cliniche	85

DAI SINTOMI ALLE CAUSE DELLA MALATTIA: RICERCA DELLA TERAPIA PIÙ APPROPRIATA

Francesco Mauri

Direttore del Dipartimento Cardiovascolare "A. De Gasperis", Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda-Milano

La medicina da sempre viene considerata un po' arte e un po' scienza. Nell'evo antico e in molte civiltà primitive era appannaggio di sacerdoti, indovini, stregoni; poi è stata praticata anche da artigiani di diverso tipo e solo nelle ere più recenti la sua pratica è affidata a professionisti che si sforzano di esercitarla nella maniera più scientifica possibile, pur persistendo in molti il vezzo di consultare comunque maghi e guaritori di diversa estrazione.

La spiegazione sta nel fatto che le conoscenze sul corpo umano e sulle sue funzioni fisiologiche e patologiche pur aumentando progressivamente sono sempre troppo poche per rispondere appieno alle attese di benessere e di salute da parte dell'uomo, che si inventa rimedi spesso improbabili per riguadagnarli quando li ha persi, li sta perdendo o teme di perderli.

Per garantire lo stato di benessere è necessario dapprima riconoscere le manifestazioni che lo compromettono, identificare le cause della malattia, cercare di eliminarle o quantomeno ridurre i disturbi generati dalla stessa; non è semplice effettuare correttamente tutti questi passaggi, che quasi sempre sono collegati alla scoperta e alla disponibilità di nuovi strumenti di indagine. Queste difficoltà conoscitive della "vera natura" della malattia si ripercuotono sulle capacità terapeutiche, che si adeguano alle scoperte, quasi sempre con un po' di ritardo. Per capire le difficoltà connesse con il percorso conoscitivo appena descritto si farà più volte riferimento ad una delle malattie più diffuse nell'era moderna: la cardiopatia ischemica nelle sue varie manifestazioni cliniche.

Dai sintomi alla diagnosi di malattia

Sappiamo da secoli quanto sia facile identificare i disturbi che minacciano o compromettono lo stato di benessere. Troppo spesso però sono

disturbi generici (astenia, iperpiressia, dolore, dispnea, sudorazione, poliuria) comuni a molte malattie che interessano i più diversi organi e apparati.

Nel caso della cardiopatia ischemica il sintomo più ricorrente è il dolore toracico nelle sue differenti manifestazioni di intensità, localizzazione e durata.

La prima descrizione dell'angina di petto viene fatta risalire da Ebbel (1937) al papiro di Ebers del 1550 a.C. circa. Il papiro e la sua traduzione redatta dall'archeologo sono riportati nella figura 1.

Long AR (1931) aveva del resto rinvenuto tracce di aterosclerosi coronarica presenti nelle mummie da lui esaminate come riferisce Ruffer MA¹.

La vera identificazione di un'entità nosologica però viene fatta dopo oltre 3.000 anni da Heberden W con la sua magistrale descrizione dell'angina di petto:

«chi ne è colpito soffre camminando, soprattutto se fa una salita poco dopo il pasto. Si tratta di una sensazione intratoracica dolorosa e particolarmente spiacevole che dà l'impressione d'essere mortale, ma con il riposo tutto scompare. Il dolore vicino allo sterno ha la tendenza ad estendersi alla parte sinistra piuttosto che a destra. Il polso non è modificato. Dopo qualche tempo, il dolore appare anche senza camminare, anche quando il malato è disteso. Alla lunga il malato muore improvvisamente»².

In un altro scritto lo stesso autore precisa:

«Vi è un disturbo del petto, caratterizzato da sintomi molto particolari, che comporta uno speciale pericolo. La sua sede, il suo carattere di strangolamento costrittivo e l'ansietà a cui si accompagna meritano di chiamarla angina pectoris».

E nel 1772³ fa la descrizione di 100 casi.

Il sintomo dolore al petto non identifica sempre e solo l'angina pectoris o più in genera-



Figura 1 Papiro di Ebers e sua traduzione in inglese redatta dall'archeologo Ebbel.

'When you examine a man for illness in his cardia, he has pains in his arm, in his breast, on the side of his cardia; it is said thereof: this is the *w3d*-illness. Then you shall say thereof: it is something which entered his mouth; it is death which approaches him. Then you shall prepare for him stimulating herbal remedies: fruits of pea, bryony [and other vegetable remedies]; let them be boiled in fat [Ebers 38: in beer] and be drunk by the man.

le la cardiopatia ischemica (non è patognomonico), ma induce ad avviare una serie di accertamenti aggiuntivi (diagnosi differenziale) per definire la reale causa del disturbo: infarto miocardico, angina di petto, embolia polmonare, pleuro-pericardite, dissecazione dell'aorta, pneumotorace spontaneo, dolore osteomuscolare e altro. Il sintomo comune a patologie, anche estremamente diverse, aveva ingenerato parecchia confusione nell'identificazione delle cause dell'angina, proprio perché i primi riscontri autoptici, in cui era frequente il reperimento di arterie calcificate, riportavano anche quadri di fusione dei foglietti pericardici ed altre anomalie che potevano far sospettare un eziologia di tipo infiammatorio. Nonostante questo tuttavia Heberden, che per la verità disponeva di una sola autopsia (quella di un medico anonimo che, afflitto dal male, aveva lasciato come testamento di far pervenire il risultato del riscontro autoptico al grande maestro), proprio per il comportamento clinico della malattia, fatta di crisi transitorie parlava di spasmo cardiaco, entità difficile da definire

e per certi versi deviante. Comunque sia, è da sottolineare che sono passati quasi 3.000 anni tra la prima descrizione del disturbo e l'identificazione dell'entità nosologica "angina"; ne passeranno almeno altri 130 prima di stabilire il meccanismo patogenetico della malattia e 150 prima di arrivare ad una terapia eziologica.

Il sintomo dolore difatti è stato per almeno un secolo l'obiettivo principale della terapia: gli analgesici sono ancora largamente utilizzati come terapia complementare. Addirittura nei casi di angina instabile ci si augurava che la malattia potesse progredire a infarto miocardico, perché solo in questa maniera spesso si interrompeva la successione di crisi anginose.

La diagnosi di certezza della malattia è ora raggiungibile, potendo usufruire di indagini strumentali (esami bioumorali, elettrocardiogramma di base e da sforzo, ecocardiogramma, risonanza magnetica), dotati di sensibilità e specificità elevati. È un caso fortunato. Trattandosi di una malattia piuttosto diffusa e seria dell'era moderna sono stati fatti enormi sforzi di ricerca, non comuni per altre patologie, in

cui il sintomo la fa ancora da padrone: certe malattie virali o degenerative del sistema nervoso centrale e molte altre sono ancora curate semplicemente sulla base dell'andamento dei sintomi (iperpiressia = antipiretici, dolori osteomuscolari = analgesici, riduzione della capacità funzionale = fisioterapia).

Dalla diagnosi della malattia all'identificazione delle alterazioni funzionali indotte e della causa

Sulla presunzione, conscia o inconscia, che il corpo umano potesse essere una macchina perfetta, la causa delle malattie è stata dapprima cercata in agenti esterni: divinità crudeli, spiriti, fantasmi, maledizioni, microorganismi. Con ciò non può meravigliare il fatto che le prime conoscenze serie e appropriate riguardino le malattie da parassiti, microbi e virus. Le infezioni erano molto frequenti e le maggiori responsabili di una durata della vita piuttosto breve fino a due secoli fa. Ecco perché la branca della medicina che ha avuto i più grandi successi per prima è stata l'infettivologia. L'agente aggressore veniva identificato per lo più visivamente, da un certo punto col microscopio, isolato, riprodotto in laboratorio e aggredito con sostanze in grado di eliminarlo (antiparassitari, antibiotici).

Ma una volta debellate le malattie infettive e quindi la causa di molti decessi in giovane età, ben prima che nel corpo umano si potessero manifestare i segni dell'usura, han cominciato ad emergere malattie dovute o a reazioni abnormi dell'organismo, in particolare del sistema immunitario, o a proliferazione abnorme di cellule tumorali, o a degenerazione delle cellule e dei tessuti normali, come avviene nell'aterosclerosi. Ci si è resi subito conto che non era altrettanto facile inquadrare questo tipo di manifestazioni patologiche, né identificarne la causa sottostante, né, di conseguenza, trovare una terapia efficace.

In prima istanza per tanti anni, almeno per quanto concerne la cardiopatia ischemica, si è concentrata l'attenzione sullo studio delle alterazioni della funzione degli organi e apparati responsabili dei sintomi (**fisiopatologia**).

La dispnea dell'edema polmonare acuto era causata da un eccesso di liquidi nei polmoni. Da qui la felice intuizione che ha portato ad in-

dividuare l'effetto curativo delle sanguisughe, del salasso di sangue o del sequestro periferico del sangue mediante lacci emostatici, diuretici. Comincia la storia vissuta da non pochi di noi e si sviluppano le prime controversie sulle terapie più appropriate. L'edema polmonare acuto in molti casi è dovuto a insufficienza contrattile del miocardio: perché non trattarlo con farmaci inotropi positivi (strofanto, digitale)? Ma questi aumentano sì l'energia del cuore, ma anche il consumo di ossigeno, che, nel caso dell'ischemia, non è comunque disponibile: ne può conseguire un'estensione del danno che porta all'evento fatale. Allora è meglio utilizzare vasodilatatori che riducono il lavoro del cuore, permettendogli di superare il momento di difficoltà. Prima dell'istituzione delle Unità di Cura Coronarica la mortalità per infarto miocardico era del 25%. Dopo la loro istituzione in meno di 10 anni si è arrivati a ridurre la mortalità di un buon 10%⁴, non solo perché è stata ridotta la mortalità per fibrillazione ventricolare, ma soprattutto perché è stata ridotta quella per insufficienza cardiaca con l'introduzione dei vasodilatatori nel bagaglio terapeutico. Al di là della possibilità di correggere le alterazioni funzionali indotte dalla malattia, rimane però pur sempre la necessità di identificare la sua causa per poterla rimuovere il più in fretta possibile e tentare di ripristinare l'integrità anatomica e funzionale primitiva.

Dall'identificazione della causa alla terapia specifica

Negli anni attorno al 1970, sulla base di riscontri anatomici disponibili da anni, ma non sempre correttamente interpretati, De Wood e coll.⁵ hanno ben documentato come alla base dell'infarto miocardico vi sia un'occlusione totale di un ramo coronarico conseguente alla formazione di un trombo occlusivo su una placca aterosclerotica rotta; il coagulo poteva essere dissolto con trattamento fibrinolitico^{6,7} o rimosso meccanicamente mediante angioplastica⁸. La terapia che si basa sulla eliminazione di quella che è la causa più frequente dell'infarto miocardico, ha permesso di bloccare la necrosi delle miocellule e conseguentemente di migliorare la prognosi dei soggetti colpiti dalla malattia. In effetti l'epidemiologia derivata dagli studi più recenti ha documentato

un'altra caduta del 10% della mortalità per infarto miocardico acuto⁹.

L'identificazione delle cause delle espressioni più severe della cardiopatia ischemica, quali sono l'infarto miocardico e l'angina instabile (placca aterosclerotica rotta e formazione del coagulo) ha portato allo studio di trattamenti in grado di prevenire i due eventi patogenetici più critici. La sequenza del processo riparativo della placca aterosclerotica costituita dalla formazione di aggregati piastrinici e successivamente dal deposito di fibrina può essere interrotta con farmaci antiplastrinici e antifibrina di diverso tipo.

Tutti conosciamo la formidabile azione curativa del trattamento con acido acetilsalicilico sia nelle fasi acute della cardiopatia ischemica, che in prevenzione secondaria o primaria di altri eventi^{10, 11}.

Di recente è stata poi documentata l'azione formidabile delle statine nel prevenire¹² e persino nel far regredire la placca aterosclerotica¹³. Ancor più recentemente è stata documentata anche la loro capacità di stabilizzare e consolidare la placca aterosclerotica in corso di fatti acuti.

I risultati positivi dei grandi studi clinici degli ultimi 30 anni complessivamente testimoniano l'importanza dell'identificazione della causa della cardiopatia ischemica nelle fasi di acuzie e di cronicità. Accanto a questi indubbi successi conseguiti su popolazioni generali, bisogna registrare la persistenza di limiti di efficacia registrabili in casi particolari, ma comunque degni di essere valutati: gli "outliers". Le espressioni sintomatiche (fenotipo) apparentemente molto simili all'interno della stessa malattia possono essere prodotte da meccanismi eziopatogenetici diversi o essere condizionate da caratteristiche personali intrinseche, che possono comportare anche una differente risposta alla terapia.

Il sogno della personalizzazione della terapia e della prevenzione

La disponibilità di terapie per così dire in grado di interferire con i meccanismi eziopatogenetici della cardiopatia ischemica ha migliorato molto l'efficacia delle cure nei suoi vari stadi. Tuttavia la risposta alle stesse non è identica in tutti i trattati: vedi per esempio le resi-

stenze agli antiaggreganti¹⁴. In effetti i farmaci, una volta somministrati, subiscono un assorbimento, una metabolizzazione e un'eliminazione estremamente diverse. Negli anni più recenti si è riusciti ad identificare le vie metaboliche più comuni dei farmaci, i siti genetici che le governano e le varianti genetiche associate ad una maggiore o minore capacità di produzione dei metaboliti attivi¹⁵.

Inoltre se l'esperienza conferma la capacità di prevenire o rallentare la malattia aterosclerotica con le statine¹² nei pazienti con ipercolesterolemia in genere, l'osservazione di non pochi casi senza risposta adeguata e di effetti collaterali (mialgie, tossicità epatica e in alcuni casi anche neoplasie)¹⁶ rende problematica la loro diffusione indiscriminata, sia in prevenzione primaria che secondaria, peraltro discretamente costosa per il singolo individuo o, in alternativa, per la società che, in ossequio al principio di mutua assistenza, vorrebbe caricarsi il costo del mantenimento della salute dei suoi cittadini. È necessario da un lato individuare i meccanismi che veramente predispongono allo sviluppo dell'aterosclerosi e dall'altro quelli responsabili della produzione di effetti collaterali, per poter eseguire una terapia mirata che ottimizzi il rapporto costo/beneficio con una terapia personalizzata. In questa maniera si arriverebbe ad una riduzione ragionevole dei costi per il mantenimento o la riconquista dello stato di benessere.

La farmacogenomica ha avuto negli ultimi anni uno sviluppo formidabile e sta dando un grande contributo alla personalizzazione delle terapie sia in fase curativa che preventiva.

Molti sono i fattori che possono portare allo sviluppo di una cardiopatia ischemica, alcuni "intrinseci-personali" ed altri di tipo "esterni-ambientali". Tra i primi vi sono quelli di origine genetica. La constatazione che la malattia coronarica ricorra più frequentemente all'interno di certe famiglie ha portato all'identificazione della "familiarità" come fattore di rischio¹⁷, e conseguentemente a indagare come alla sua base vi potesse essere una predisposizione genetica residente nel DNA.

Watson JD e Crick F hanno descritto per primi la composizione del DNA e il suo ruolo nel determinare la formazione e la struttura delle proteine. In maniera sintetica, 3 basi contenute nel DNA codificano per uno spe-

cifico amminoacido, la sequenza delle triplete di basi (codoni) determina quella degli aminoacidi che costituiscono la struttura di una proteina. Per la costruzione della proteina il DNA deve prima riprodurre RNA messaggero, che contiene l'informazione per la riproduzione delle proteine, RNA transfer e RNA ribosomiale che regolano la produzione e la velocità di riproduzione delle stesse (figura 2).

Il corpo umano ha circa 20-30.000 proteine mentre il DNA contiene 3 bilioni di coppie di basi sulla doppia elica e conseguentemente 1 bilione di codoni su ogni singola elica, come è stato definito dal progetto genoma umano. Basta 1-1,4% del DNA per codificare tutte le proteine; il resto è "trash" come all'inizio era stato definito? È difficile immaginare che la natura sprechi così tante risorse. Difatti lentamente si sta delineando il ruolo di questi pezzi importanti di DNA che codificano per i vari tipi di RNA. Il cammino è lento e difficile. Al momento attuale lo sforzo della ricerca, oltre che sull'identificazione della collocazione delle codifiche per le varie proteine, è concentrato sulla identificazione di pezzi di DNA alterati più frequentemente associati a certe malattie attraverso i "Genome Wide Association Studies" (GWAS). Suc-

cessivamente l'attenzione potrà essere spostata sul *ruolo specifico* delle alterazioni del DNA riscontrate.

Da qui l'idea di estendere anche alla cardiopatia ischemica la metodologia GWAS per individuare mutazioni ricorrenti di certi nucleotidi del DNA nei soggetti colpiti dalla malattia¹⁸⁻²⁰ soprattutto in età giovane (< 45 anni). I riferimenti a singoli siti genici sinora descritti come frequentemente associati all'infarto miocardico non sono pochi. Ovviamente c'è bisogno di una convalida, ma soprattutto di definire la funzione specifica dei geni con mutazioni e per questo sospettati di svolgere un ruolo patogenetico, per poi passare alle applicazioni terapeutiche. È indubbio che il cammino è ancora lungo.

Il cammino verso l'identificazione delle predisposizioni alle malattie iscritte nel DNA con la conseguente possibilità di agire selettivamente sui meccanismi del loro sviluppo è solo all'inizio ed appare più lungo e difficile di quanto si pensava. L'impressione è comunque che da ora in avanti ci si potrà basare sia per la cura che per la prevenzione su fondamenta più solide per la personalizzazione degli interventi rispetto al dover fare riferimento ad informazioni generiche come i sintomi o i fattori di rischio tradizionali.

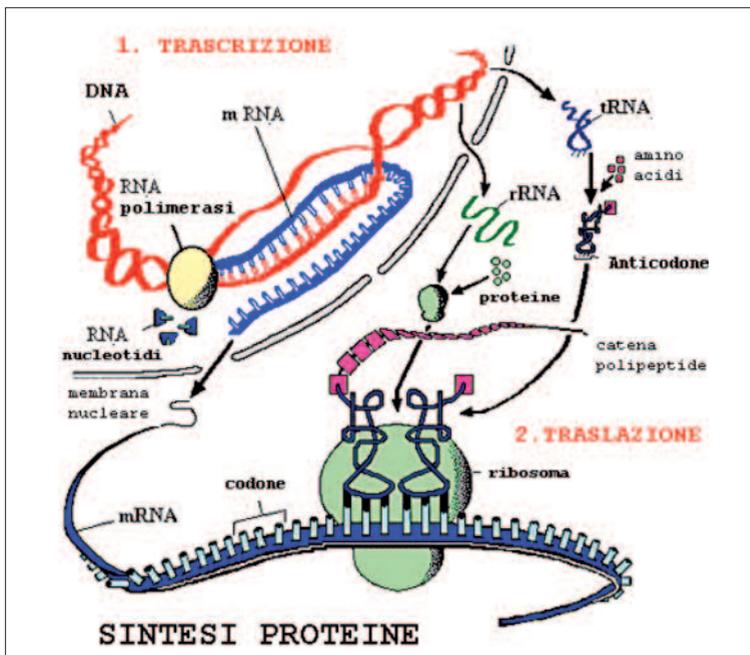


Figura 2 Attori e tappe della sintesi delle proteine.

Conclusioni

Le conoscenze mediche accumulate nel corso dei secoli sono tantissime e hanno indiscutibilmente permesso di allungare la breve esistenza dell'uomo e di migliorarne la qualità. Vi hanno concorso dapprima semplici, ma attente, osservazioni dei fenomeni visibili (sintomi); in seguito, studi anatomici e funzionali accurati, per individuare

le cause e le conseguenze delle malattie. Sulla base di queste informazioni sono state messe a punto terapie indiscutibilmente efficaci. Mediante lo studio del patrimonio genetico, scritto nel DNA, si sta aprendo la possibilità di intervenire più miratamente sulla predisposizione individuale allo sviluppo delle singole malattie e alla risposta alle terapie. In questa maniera si spera di porre fine all'ancora diffuso ricorso a maghi e stregoni.

BIBLIOGRAFIA

1. RUFFER MA: On arterial lesions found in Egyptian mummies (1580 a.C.). *J Path Bact* 1911;15:453
2. HEBERDEN W: in *Commentaries* 1802;364
3. HEBERDEN W: Some account of a disorder in the breast. *Med Trans Coll Physns Lond* 1772; 2:59-67
4. MAURI F, MAZZOTTA G, SUPPA M et Al: In-hospital and long-term prognosis in acute myocardial infarction. Comparative longitudinal study of 2 patient groups. *G Ital Cardiol* 1985 Jan;15(1):10-14
5. DE WOOD MA, SPORES J, NOTSKE R et Al: Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980;303:897-902
6. RENTROP KP, FEIT F, BLANKE H, STECY P et Al: Effects of intracoronary streptokinase and intracoronary nitroglycerin infusion on coronary angiographic patterns and mortality in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984;311:1457-1463
7. GRUPPO DI STUDIO PER LA STREPTOCHINASI NELL'INFARTO MIocardico (GISSI): Effectiveness of intravenous Thrombolytic treatment in acute Myocardial infarction. *Lancet* 1986;i:397
8. GRINES CL, BROWNE KF, MARCO J et Al: A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1993 Mar 11;328(10):673-679
9. ASSEBURG C, VERGEL YB, PALMER S et Al: Assessing the effectiveness of primary angioplasty compared with thrombolysis and its relationship to time delay: a Bayesian evidence synthesis. *Heart* 2007 Oct;93(10):1244-1250
10. COLLABORATIVE OVERVIEW OF RANDOMISED TRIALS OF ANTIPLATELET THERAPY-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994 Jan 8;308(6921):81-106
11. ISIS-2: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2(8607):349-360
12. CHOLESTEROL TREATMENT TRIALISTS' (CTT) COLLABORATORS: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278
13. TAKAYAMA T, HIRO T, YAMAGISHI M et Al COSMOS INVESTIGATORS: Effect of rosuvastatin on coronary atheroma in stable coronary artery disease: multicenter coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects (COSMOS). *Circ J* 2009 Nov;73:2110-2117
14. NGUYEN TA, DIODATI JG AND PHARAND C: Resistance to clopidogrel: A review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1157-1164
15. SAVI P, HERBERT JM, PFLIEGER AM et Al: Importance of hepatic metabolism in the antiaggregating activity of the thienopyridine clopidogrel. *Biochemical Pharmacology* 1992;44:527-532
16. LAW M, RUDNICKA AR: Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97:52C-60C
17. YUSUF S, HAWKEN S, OUNPUU S et Al INTERHEART STUDY INVESTIGATORS: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364(9438):937-952
18. TOPOL EJ, SMITH J, PLOW EF AND WANG QK: Genetic susceptibility to myocardial infarction and coronary artery disease. *Hum Mol Genet* 2006 Oct 15;15SpecNo2:R117-123
19. DANDONA S, STEWART AF, ROBERTS R: Genomics in coronary artery disease: past, present and future. *Can J Cardiol* 2010 Mar;26SupplA:56A-59A
20. MYOCARDIAL INFARCTION GENETICS CONSORTIUM: Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with common single nucleotide polymorphisms, common copy number variants, and rare copy number variants. *Nat Genet* 2009;41(3):334-341

L'EVOLUZIONE DELLA TERAPIA CARDIOVASCOLARE DAGLI STUDI DI POPOLAZIONE ALLA TERAPIA INDIVIDUALIZZATA: L'APPROCCIO FISIOPATOLOGICO

Claudio Rapezzi, Alessandra Berardini

Dipartimento Cardio Toraco Vascolare, Università di Bologna e Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

Nella maggior parte delle culture mediche di ogni tempo, la scelta della terapia si è basata sulla fisiopatologia ritenuta operativa in una determinata condizione morbosa in un determinato paziente.

Anche in contesti oggettivamente o apparentemente poco scientifici (quali la medicina tradizionale greca e romana o quella cinese o quella indiana) è la rappresentazione “fisiopatologica” della malattia a guidare le scelte terapeutiche (ad esempio teoria degli umori e salassi ematici, linee di forza e agopuntura distrettuale ecc.). Nella medicina contemporanea, fino all'era dell'evidence based medicine (EBM), l'unico criterio che guida la scelta della terapia è la fisiopatologia della malattia in oggetto; la validità delle singole scelte terapeutiche è fondata principalmente sulla coerenza fisiopatologica della terapia (oltre che su prove empiriche, cioè aneddotiche della sua validità).

È solo a partire dall'elaborazione di una cultura dell'EBM che l'astratta coerenza fisiopatologica della terapia viene progressivamente sostituita dalle “prove di efficacia” che scaturiscono dai trials clinici. Nel mondo della medicina cardiovascolare questa cultura terapeutica fondata sulla fisiopatologia ha prodotto risultati complessivamente gratificanti, che hanno resistito al vaglio dell'EBM, anche se accanto a importanti successi si registrano insuccessi clamorosi e brucianti. Purtroppo infatti la fisiopatologia realmente operativa nel singolo soggetto ammalato è estremamente più complessa della sua rappresentazione scientifica ed in particolare dell'etichetta nosografica che per convenzione la contiene. In particolare la pretesa di governare la complessità delle alterazioni fisiopatologiche con interventi medici tesi a farsi carico di ciascuna delle variabili biologiche e fisiche si rivela spesso fallace. La superbia intellettuale è quindi frequentemente clamorosamente punita.

Una seppur grossolana analisi delle ragioni alla base sia dei successi sia degli insuccessi di tale approccio terapeutico potrebbe fornire utili spunti di riflessione.

Alcune considerazioni prendendo spunto dai successi

La moderna terapia cardiovascolare basata sull'approccio fisiopatologico registra risultati particolarmente brillanti, addirittura eclatanti, soprattutto in due ambiti: l'infarto miocardico acuto con ST sopralivellato e lo scompenso cardiaco da disfunzione sistolica del ventricolo sinistro¹⁻⁵. In entrambi i casi una precisa convinzione fisiopatologica (rispettivamente l'occlusione trombotica coronarica e l'attivazione neurormonale) ha ispirato trattamenti farmacologici coerenti (la terapia antiormonale e gli interventi finalizzati alla ricanalizzazione coronarica) che si sono rivelati in grado non solo di correggere l'anomalia fisiopatologica ma anche di incidere sull'aspettativa di vita del paziente. Un altro esempio di scelta felice del bersaglio fisiopatologico (sempre nell'ambito dello scompenso da disfunzione sistolica) è rappresentato dalla asincronia di contrazione connessa ai ritardi intraventricolari sinistri e dalla terapia di resincronizzazione elettrica. Fino a che punto la “monoterapia” (intesa come singola strategia terapeutica) è vincente? Ovviamente la risposta è: quanto più “quella” fisiopatologia è il principale (o addirittura l'unico) determinante della malattia e quanto più “quella” strategia terapeutica è in grado di correggerla. Entrambe queste condizioni si sono realizzate completamente con la terapia interventistica e nell'infarto miocardico acuto (IMA), mentre solo parzialmente con la terapia medica dello scompenso da disfunzione sistolica. La terapia antineurormonale dello scompenso cardiaco inizia con gli ace-inibitori

e con i beta-bloccanti e da “un’onda lunga” che continua con i sartani e gli anti-aldosteronici. La pretesa però di antagonizzare non solo il sistema renina-angiotensina-aldosterone ed il sistema nervoso simpatico, ma di farsi carico anche della modulazione di arginina-vasopressina, adenosina, peptidi natriuretici atriali, infiammazione sistemica, non produce risultati altrettanto gratificanti ed il filone sembra per incanto sterilizzarsi.

Alcune considerazioni prendendo spunto dagli insuccessi

In effetti Tolvaptan, Rolofillina, Nesiretide, Etanercept, Rosuvastatina rappresentano delusioni scottanti che paiono interrompere la marcia trionfale dell’approccio antineurormonale alla terapia dello scompenso¹. In precedenza altri insuccessi più o meno inattesi avevano creato scalpore nel mondo della medicina (e della chirurgia) cardiovascolare: inotropi positivi “tradizionali” (digitale inclusa), Levosimendan, rimodellamento chirurgico (Battista), contenzione diastolica chirurgica della dilatazione ventricolare. È possibile trovare un comune denominatore in questa lista degli orrori e degli errori? A grandi linee si possono identificare le seguenti situazioni.

- *Il bersaglio fisiopatologico della terapia è corretto ma (a posteriori) marginale nell’economia generale della malattia.* È questo probabilmente il caso dei farmaci con azione antinfiammatoria sistemica, dagli anti-TNF alle statine.
- *Il bersaglio fisiopatologico è corretto e rilevante però la sua correzione farmacologica induce controreazioni sfavorevoli del sistema oppure ha un costo energetico inaccettabile a lungo termine.* È questo probabilmente il caso degli inotropi positivi.
- *Il bersaglio fisiopatologico è sbagliato.* È questo forse il caso dei peptidi natriuretici di sintesi e della Rolofillina.

Dalla fisiopatologia “emersa” a quella “sommersa”: il caso della dilatazione aortica nella S. di Marfan

Il caso del Losartan nella prevenzione/terapia della dilatazione aortica progressiva della Sindrome di Marfan rappresenta una vera e pro-

pria pietra miliare nella storia della terapia cardiovascolare. Sino a pochi anni fa l’approccio farmacologico alla dilatazione aortica del Marfan si era basato essenzialmente sui beta-bloccanti, sulla base di una rappresentazione fisiopatologica che metteva enfasi sulla pressione sistolica e sulla tensione parietale aortica nel determinismo della progressione di malattia. La documentazione (frutto delle ricerche di genetica molecolare) di un ruolo del TGF-beta nel modulare l’integrità della componente elastica della parete aortica⁶ ha rappresentato il presupposto per una strategia farmacologica, il Losartan, “disegnata a tavolino” e finalizzata a ridurre l’attività biologica del TGF-beta stesso. Si passa pertanto da una fisiopatologia macroscopica ed essenzialmente emodinamica ad una biofisiopatologia subcellulare. È un cambio di scenario e uno scatto in avanti strategico indubbiamente “rivoluzionario” (che è comunque tuttora in attesa di una prova di efficacia dai trials clinici randomizzati in corso).

Il rischio delle caratterizzazioni fisiopatologiche “in negativo”: il caso dello scompenso cardiaco “a frazione di eiezione preservata” e del “NSTEMI”

Se può essere discutibile e arbitrario caratterizzare le malattie o le sindromi sulla base semplicemente di alcune caratteristiche fisiopatologiche, ad esempio “scompenso cardiaco da disfunzione sistolica” oppure “infarto senza sopralivellamento di ST” (NSTEMI), una caratterizzazione basata sulla assenza di qualcosa rischia di essere grottesca oltre che elusiva. Eppure definizioni come “scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata” oppure “NSTEMI” sono comunemente usate e determinano quasi automaticamente le decisioni terapeutiche. I risultati di questo approccio non sono però gratificanti⁷⁻⁹. Mentre il reclutamento di pazienti accomunati esclusivamente dalla disfunzione sistolica ha prodotto trial decisamente “vincenti” (in termini di eventi e di sopravvivenza), nessun trial su nessun tipo di terapia ha mai dimostrato la capacità di prolungare la sopravvivenza del paziente arruolato sulla base della presenza di “scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata”. Evidentemente l’a-

nalogia fisiopatologica contenuta in questo etichetta nosografica non è sufficiente a superare le differenze individuali fra paziente e paziente e genera un contenitore nosografico vuoto o comunque incompleto.

Analoghe considerazioni valgono per l'infarto miocardico acuto. Mentre l'infarto STEMI è definito da una precisa caratteristica fisiopatologica (l'ischemia transmurale che si esprime con il sopralivellamento dell'ST) che rappresenta contemporaneamente un preciso target terapeutico, l'etichetta nosografica "NSTEMI" si caratterizza "in negativo" per l'assenza di tale requisito senza proporre un meccanismo patogenetico comune ai pazienti del gruppo. E in effetti le sindromi coronariche acute NSTEMI rappresentano un sottogruppo eterogeneo in cui coesistono situazioni anatomico-cliniche profondamente diverse⁹:

- in alcuni casi, può essere presente una occlusione coronarica trombotica (come nello STEMI): nonostante l'occlusione coronarica, l'ischemia transmurale non si manifesta per la coesistenza di uno o più "meccanismi protettivi" quali circolo collaterale preesistente o pre-condizionamento;
- l'ischemia transmurale può, di fatto, essere presente, ma la sua trasmissione vettoriale viene attenuata o annullata da correnti ischemiche di altre zone miocardiche speculari;
- un'ischemia transmurale dorsale può manifestarsi con sottolivellamento di ST anteriore senza concomitante sopralivellamento inferiore o laterale;
- l'ECG alla presentazione può rilevare unicamente le manifestazioni post-ischemiche di una ischemia transmurale transitoria appena risolta (è il caso ad esempio delle onde T negative in campo anteriore post-ischemia nel territorio del ramo interventricolare anteriore);
- l'ischemia può realmente essere non transmurale; è il caso ad esempio di una ischemia da discrepanza in un paziente con malattia plurivasale o del tronco comune, eventualmente con anemia o tachiaritmia concomitanti.

Anche se le attuali linee guida internazionali non tengono conto di questa molteplicità di substrati e propongono un approccio terapeutico generico all'interno della "labile" etichetta

diagnostica di NSTEMI, le implicazioni terapeutiche di un trattamento "personalizzato" sulla base del probabile meccanismo patogenetico sono invece potenzialmente elevate. Studi prospettici che incorporino una lettura approfondita dell'ECG potrebbero contribuire a modificare l'attuale atteggiamento.

Cardiologia e Oncologia a confronto

Il confronto fra i trattamenti terapeutici correntemente in uso in queste due discipline esemplifica l'importanza di un approccio fisiopatologico personalizzato. La ricerca traslazionale degli ultimi anni ha prodotto in Oncologia, una serie di target terapeutici recettoriali e sub recettoriali che hanno rappresentato la base per l'impiego di trattamenti biologici su misura rispetto non solo ai diversi tipi di neoplasia, ma a diversi sottogruppi di pazienti con lo stesso tipo di neoplasia¹⁰⁻¹³. È il caso ad esempio degli anticorpi monoclonali e dei farmaci anti-tirosinchinasi nel trattamento del carcinoma della mammella, del carcinoma renale, di alcune neoplasie gastriche. Lo scenario a disposizione dell'oncologo è pertanto in rapido sviluppo e il dialogo fra ricerca di base, ricerca farmacologica e terapia clinica è fertile e fruttuoso. Viceversa la medicina cardiovascolare registra un momento di stallo per quanto riguarda lo sviluppo di nuovi bersagli fisiopatologici nella maggior parte delle malattie cardiache e vascolari. È come se il dialogo fra ricerca di base e applicazioni clinico-terapeutiche si fosse progressivamente attenuato. Vi è il rischio che si generi un circolo vizioso potenzialmente devastante, paradossalmente prodotto anche dagli straordinari successi del passato. Per molte malattie infatti (vedi infarto miocardico – STEMI – e scompenso da disfunzione sistolica) i valori di mortalità sembrano aver raggiunto uno zoccolo duro difficile da scalfire ulteriormente. A questo punto e sulla base delle legislazioni correnti, la documentazione di efficacia di nuovi trattamenti richiederebbe uno sforzo "trialistico" impressionante, con necessità di reclutare migliaia e migliaia di pazienti per documentare ulteriori riduzioni di mortalità dell'ordine di frazioni di punto percentuale. Tutto ciò rischia di allontanare l'industria o eventuali altri enti interessati

dalla ricerca farmacologica in campo cardiovascolare.

Approccio fisiopatologico e trial clinici: un rapporto "circolare"

Il rapporto fra approccio terapeutico "fisiopatologico" ed EBM è decisamente complesso, non riconducibile semplicemente alla relazione fra ipotesi e prova "sul campo" della sua efficacia. Molto spesso il trial clinico, che nasce per verificare una ipotesi clinico-fisiopatologica, genera a sua volta delle evidenze non previste e quindi delle ipotesi che richiedono a loro volta delle verifiche. Nasce spesso un percorso "circolare" che è intrinsecamente virtuoso, indipendentemente dal risultato positivo o negativo del trial iniziale. La validità del trial clinico trascende quindi il contesto dell'EBM; il trial

può rappresentare una sorgente di ipotesi o addirittura di modelli fisiopatologici.

Considerazioni conclusive

La moderna terapia cardiovascolare, per quanto filtrata dalla cultura epidemiologica e dall'EBM, non può prescindere dalla rappresentazione fisiopatologica delle malattie da trattare. È in atto il tentativo di personalizzare il più possibile i target fisiopatologici del trattamento e di spostare il ragionamento terapeutico e la progettazione dei farmaci da un livello puramente "macroscopico" ad uno biomolecolare. Anche se è altamente probabile che la dimensione genetica entrerà progressivamente nel decision making terapeutico, è improbabile che l'approccio fisiopatologico perda il suo ruolo centrale.

BIBLIOGRAFIA

1. KATZ AM: The "Modern" View of Heart Failure. How Did We Get Here? *Circ Heart Fail* 2008;1:63-71
2. SELZMAN CH, BHATT RS, SHERIDAN BC, STANSFIELD WE, MILL MR: Surgical therapy for heart failure. *J Am Coll Surg* 2006;203:226-239
3. BURKHARDT JD, WILKOFF BL: Interventional electrophysiology and cardiac resynchronization therapy: delivering electrical therapies for heart failure. *Circulation* 2007;115:2208-2220
4. O'DONOGHUE M, BRAUNWALD E: Natriuretic peptides in heart failure: should therapy be guided by BNP levels? *Nat Rev Cardiol* 2010;7:13-20
5. BRAUNWALD E, ANGIOLILLO D, BATES E, BERGER PB, BHATT D, CANNON CP, FURMAN MI, GURBEL P, MICHELSON AD, PETERSON E, WIVIOTT S: Antiplatelet strategies: evaluating their current role in the setting of acute coronary syndromes. *Clin Cardiol* 2008;31(3 Suppl 1):I2-9
6. HABASHI JP, JUDGE DP, HOLM TM, COHN RD, LOEYS BL, COOPER TK, MYERS L, KLEIN EC, LIU G, CALVI C, PODOWSKI M, NEPTUNE ER, HALUSHKA MK, BEDJA D, GABRIELSON K, RIFKIN DB, CARTA L, RAMIREZ F, HUSO DL, DIETZ HC: Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 2006;312:117-121
7. PAULUS WJ, VAN BALLEGOIJ JJ: Treatment of heart failure with normal ejection fraction: an inconvenient truth! *J Am Coll Cardiol* 2010;55:526-537
8. LITTLE WC, BRUCKS S: Therapy for diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;47:380-388
9. MAURIC ATF, ORETO G: STEMI or NSTEMI, i.e. ST-elevation or non-ST-elevation myocardial infarction? *J Cardiovasc Med* 2008;9:81-82
10. MA WW, ADJEI AA: Novel agents on the horizon for cancer therapy. *CA Cancer J Clin* 2009;59:111-137
11. RILEY LB, DESAI DC: The molecular basis of cancer and the development of targeted therapy. *Surg Clin North Am* 2009;89:1-15
12. GERBER DE: Targeted therapies: a new generation of cancer treatments. *Am Fam Physician* 2008;77:311-319
13. GHOBRIAL IM, WITZIG TE, ADJEI AA: Targeting apoptosis pathways in cancer therapy. *CA Cancer J Clin* 2005;55:178-194

L'EVOLUZIONE DELLA TERAPIA CARDIOVASCOLARE: L'APPROCCIO EPIDEMIOLOGICO

Gianni Tognoni

Direttore, Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro (CH)

1. Premessa storica

Probabilmente il modo più diretto per inquadrare il tema di questo contributo (coerente anche con la sede in cui viene presentato) è quello di rimandare ad una citazione che ha un sapore antico¹: mentre il primo studio del Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI) era sì e no ad un terzo della randomizzazione di quelli che sarebbero arrivati ad essere 12.000 pazienti, e perciò in rigorosa assenza di qualsiasi risultato, anche semplicemente descrittivo, il prof. Rovelli aveva ritenuto importante che ci fosse una comunicazione in termini di "anticipazioni" da parte del (piccolo!) gruppo "metodologico" della segreteria scientifica-organizzativa. Impresa difficile e strana, che rischiava di tradursi in ripetitive, e noiose, sottolineature degli aspetti più tecnici (metodologici, appunto) dello studio. Si pensò, allora, sulla base anche dei tanti incontri fatti in tutte le regioni, oltre che del dialogo intensivo e quotidiano con le diverse unità intensive coronariche (UIC), che era opportuno provare a commentare quello che sembrava essere un dato ben assodato, anche se fortemente qualitativo: il fatto che si era costituita, in un tempo assolutamente breve, una cultura di rete e di scambi che aveva trasformato una grande dispersione di unità di cura in un progetto finalizzato ad una ipotesi e ad uno scopo: e da questa cultura stava nascendo una popolazione (tecnicamente: una coorte prospettica) che permetteva di formulare dall'interno della normale pratica clinica un interrogativo terapeutico rispetto al quale si riconosceva un non-sapere, ma non per tradurlo in empirismo o in attesa di risposte venute da "altrove", ma per adottarlo come un compito proprio. La "regola" dall'interno della libertà clinica individuale veniva modificata per accettare una assegna-

zione centrale dei pazienti ad essere o meno trattati con streptochinasi (in termini tecnici: la coorte prospettica diveniva sperimentale, randomizzata, controllata, rappresentativa dell'universo della popolazione con infarto acuto del miocardio – IAM –, con tutta la variabilità non solo delle sue caratteristiche cliniche ma anche delle modalità assistenziali). Il GISSI entrava nella storia della cardiologia semplicemente perché riconduceva un quesito-decisione terapeutica (luogo riservato alle decisioni personali o alle sperimentazioni selettive, separate dalla assistenza) non ad un disegno particolare o ad una metodologia sofisticata (la randomizzazione ed i trial erano già ben acquisiti), ma al quadro di riferimento originario ed obbligatorio di tutte le ricerche cliniche, che è quello dell'epidemiologia. Non si trattava infatti di un trial "più grande" degli altri ("megatrial" si sarebbero poi chiamati), ma di un "trial di popolazione". La metodologia sperimentale era una variabile dipendente dal problema: si trattava di sapere se quello che si "vedeva" nell'uno o nell'altro paziente o in gruppi di pazienti (cioè che la trombolisi apriva le coronarie: anche questo un dato noto) era in grado, e come, di cambiare la storia dei tanti e diversi pazienti di cui è fatta la realtà, omogenea solo di nome, dell'IAM. E per far questo erano sì necessari grandi numeri, ma questi numeri erano dipendenti da una "cultura" disponibile a riconoscere i limiti della frammentazione della clinica, e del suo sguardo inevitabilmente includente/escludente, e si metteva nella condizione di ricollocare la variabilità-eterogeneità dei/delle pazienti (allora le donne non erano ammesse nei trial cardiovascolari – CV – perché "fattore confondente" in quanto equivalenti a minoranze e diversità) nei contesti reali (in termini tecnici: trial di popolazione "pragmatico" veniva chiamato, con una certa accentuazione dispregiativa, quasi a dire che i trial "veri" erano

gli altri, quelli che non avevano prodotto risposte).

Questa “anticipazione” senza dati, lo si sa ormai molto bene, ha dato i suoi risultati, con una serie di pubblicazioni che raggiunge o supera le 200, ed ha rappresentato un capitolo chiave nella storia della cardiologia²⁻⁶.

2. Per una definizione di approccio epidemiologico

La premessa storica non è stata proposta come un revival nostalgico. È di fatto la definizione operativa e metodologicamente esaustiva del perché e del come un approccio epidemiologico è imprescindibile per qualsiasi sviluppo-evoluzione terapeutica. I principi elencati nella tabella I esplicitano ed insieme sintetizzano i contenuti di questa affermazione di “imprescindibilità” che, dovrebbe essere ovvio, è il contrario di una rivendicazione di unicità, e/o di una gerarchia di valori e di senso rispetto agli altri approcci. Le domande formulate nella tabella II delineano con ancor più precisione i modi con cui la logica epidemiologica è strettamente intrecciata con tutte le tappe che si devono percorrere dal momento in cui si formula un’ipotesi fino alla verifica dell’impatto della terapia sulla storia naturale-assistenziale del problema/patologia/condizione clinica cui il trattamento è mirato.

Tabella I Per una definizione operativa dall’approccio epidemiologico allo sviluppo delle terapie

1. Le caratteristiche cliniche ed i bisogni degli individui sono descrivibili-comprensibili solo come espressione di quella della/e popolazione/i cui appartengono.
2. Sono riconducibili al termine epidemiologia (= racconto razionale della storia di popolazioni) tutte le tecniche-strategie che permettono di collegare-analizzare la storia di salute delle persone con quelle dei loro contesti.
3. Gli interventi “terapeutici” (dalla prevenzione alla riabilitazione) sono una delle variabili che entrano nella descrizione-comprensione della epidemiologia di individui-popolazioni.
4. La conoscenza delle caratteristiche quali-quantitative dei denominatori da cui si parte è imprescindibile per definire a priori ed interpretare il *se*, il *come*, il *quanto* la variabile “intervento” arriva ad avere un ruolo nella evoluzione della storia di individui-popolazioni oggetto dell’intervento stesso.
5. Non è oggi più possibile parlare di “storie naturali” di problemi/malattie. La epidemiologia è sempre più “assistenziale” (= descrizione + comprensione + analisi delle variabili di contesto e di cura): la sua logica e la sua pratica coincidono sempre più con quella della valutazione clinico-assistenziale degli interventi.

Tabella II Domande modello che richiedono-implicano un approccio epidemiologico

1. Quanto è “omogenea” in termini di rischi di base, e di indicatori prognostici, la popolazione su cui si interviene?
2. La stima dei “benefici attesi” di un intervento in una popolazione (più o meno grande o variabile) è trasferibile alla/e popolazione/i reale/i? e/a loro sottogruppi?
3. I *non-responders* ad un intervento, e/o gli *outliers* rispetto ad una attesa-prognosi, sono pazienti-popolazioni che “servono” per produrre valutazioni statisticamente utili dell’intervento, e/o coincidono con un risultato principale, autonomo, nel senso che definiscono una “nuova” popolazione/condizione/comprendimento clinica del problema?
4. Le caratteristiche delle popolazioni che coincidono con le realtà di vita ed assistenziali (fattori di confondimento?) devono essere incluse vs escluse vs corrette nell’analisi vs esplicitate per definire a priori sottogruppi e diversità attese di risultati?
5. Come fare dell’uso prospettico (e/o retrospettivo) di registri di casi e/o di sottogruppi, a partire da ipotesi esplicite di attesa, una metodologia epidemiologica che generi conoscenze affidabili sulla resa di interventi?

3. Scenari modello

Obiettivo di questa carrellata di scenari clinico-terapeutici non è evidentemente quello di ripercorrere nel dettaglio la storia della loro evoluzione. Si tratta più che altro di un promemoria dei tanti modi con cui la storia dell’una o dell’altra terapia, o intervento, ha incrociato l’epidemiologia, sfruttandone fino in fondo le potenzialità, o accettandone solo marginalmente il contributo, o addirittura negandolo, con le relative implicazioni. I rimandi alla letteratura sono inevitabilmente più che essenziali, spesso parziali. È dall’insieme di questi scenari tuttavia che si ritiene possibile fornire una visione-comprensione d’insieme del contributo di un approccio epidemiologico allo sviluppo di strategie terapeutiche.

3.1 Golden Hour

È stata per tanto tempo uno dei capitoli maggiormente oggetto di ricerca e di progressivi aggiustamenti per definire le strategie di intervento più efficaci per la fase acuta dell’IMA. In un certo senso, la risposta era già implicita nella figura 1, che rimanda alla pubblicazione del primo studio GISSI⁷. Il quadro epidemiologico sostanzialmente senza esclusioni proposto dalla logica di popolazione dello studio aveva permesso di esplorare un’ipotesi che era secondaria rispetto all’obiettivo specifico del

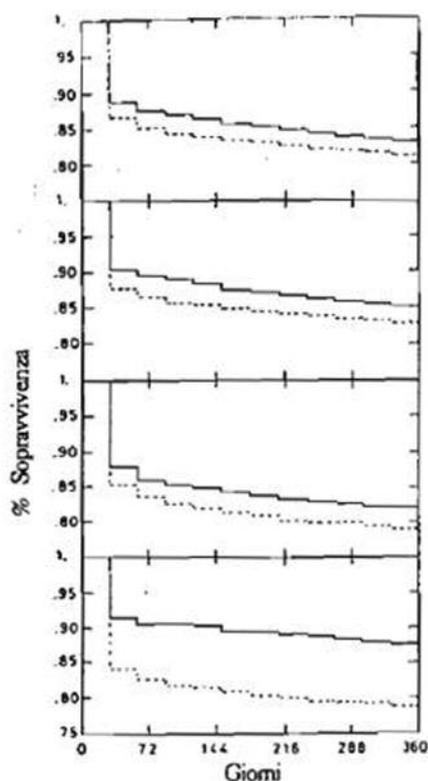


Figura 1 I risultati generali (riduzione di mortalità complessiva del 18%), sono accentuati in termini di beneficio per i randomizzati entro le prime 3 ore (23%), per suggerire un vantaggio di sopravvivenza superiore al 40% per i trattati entro la prima ora (riquadro in fondo).

trial, ma che era già centrale nella comprensione del ruolo "dell'arteria aperta" sull'evoluzione dell'IMA e sulla sopravvivenza. È importante sottolineare che il problema specificamente terapeutico (intervenire quanto prima possibile e con lo strumento/intervento/farmaco più efficace) ha incrociato, e continua ancora ad incrociare, problemi e domande più specificamente epidemiologiche: come fare sì che l'opzione terapeutica raggiunga il maggior numero di pazienti, documentando che le variabili del ritardo evitabile⁸, dell'organizzazione intra ed extraospedaliera, della struttura dei servizi sono di fatto quelle che determinano l'impatto della golden hour sulla storia complessiva di sopravvivenza delle popolazioni. E a tutt'oggi gli articoli che documentano l'outcome delle popolazioni con IMA sono sempre più riferibili ad una epidemiologia assistenziale, la quale è il quadro di riferimento che determina la resa complessiva (epidemiologica =

delle popolazioni, e perciò degli individui che le compongono) dei tanti interventi che nel frattempo si sono sommati e articolati, ma la cui effectiveness (= efficacia attribuibile alle popolazioni) dipende da variabili di contesto⁹.

3.2 Per un uso intelligente dei sottogruppi

Gli elementi essenziali di questo scenario sono riassunti nella figura 2¹⁰ e nella figura 3¹¹. Le popolazioni da cui sono derivate sono quelle di trial, esaminate però non come coorti sperimentali, incluse in una osservazione mirata a valutare l'effetto di un intervento (la terminologia classica, riduttiva-fuorviante, parla di un "reclutamento", sottolineandone la separazione dalla loro storia assistenziale), ma come popolazioni rappresentative di una condizione clinica il cui esito è il prodotto dell'incrocio - intersezione di tante variabili, che permettono di dare l'idea di quale può essere una strategia di salute pubblica per applicare i risultati nel modo più appropriato. L'intervento specifico (farmaco o ripercussione) ritorna ad essere quello che è epidemiologicamente: una delle variabili che sono in gioco. Il dato "generale" si rivela riconducibile progressivamente a scelte che si avvicinano a decisioni riguardanti piccoli (o grandi) gruppi di individui. Ci si trova all'anello di congiunzione tra l'epidemiologia dei rischi e quella dei fattori di protezione (i quali sono uno dei nomi del "beneficio"), che sono un capitolo classico della

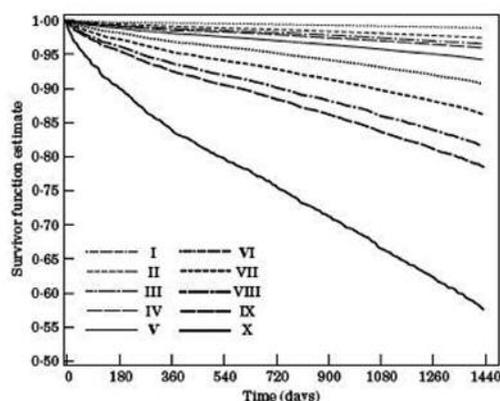


Figura 2 Combinando stime complessive di quanto succede su un lungo periodo di 4 anni e i tempi di divergenza delle curve, è chiaro come l'utilizzazione di modelli prognostici nella routine assistenziale identifica popolazioni con bisogni inevasi, e perciò soggetti potenziali/possibili di strategie terapeutiche diverse da sviluppare.

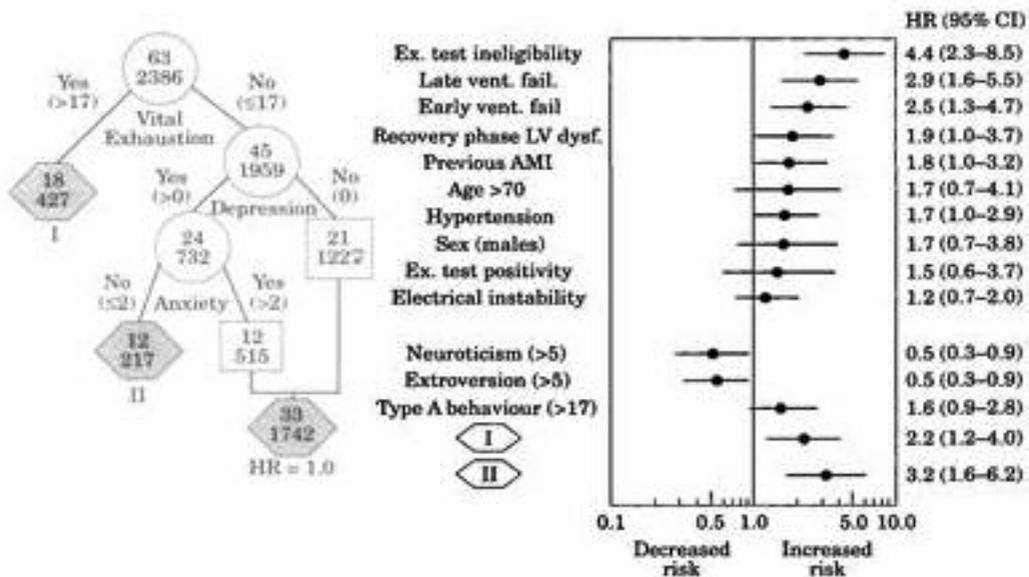


Figura 3 I numeri nelle varie figure piane indicano “morti su vivi” delle singole sottoclassi. Nella logica con cui questa figura è citata (confrontando anche “modi” di rappresentazione di HR tra la parte sinistra e la parte destra, oltre che differenti modelli di analisi dei dati) è meno importante la popolazione cui si fa riferimento, e più interessante “vedere” le diverse popolazioni cui si può/si deve fare riferimento.

epidemiologia, qui applicata all’individualizzazione degli interventi.

3.3 Metanalisi e linee guida: rischio dell’assenza dell’epidemiologia?

Non c’è dubbio che lo sviluppo della metodologia di analisi cumulativa dei risultati di trial con l’obiettivo di produrre stime più affidabili dell’esistenza e della grandezza dell’efficacia dei trattamenti ha costituito uno dei grandi passi in avanti nella storia più recente della medicina. È altrettanto, o forse più vero tuttavia, al di là delle critiche più dirette e radicali alla qualità delle informazioni prodotte¹², che questi capitoli si sono sviluppati sostanzialmente abbandonando la logica epidemiologica dei trial di popolazione. Il minimo comune denominatore è diventato il trial come strumento mirato all’intervento, e non alla popolazione: il criterio discriminante della qualità si è sempre più concentrato sulla correttezza della randomizzazione e del disegno di studio, lasciando da parte il problema della rappresentatività delle popolazioni, selezionate per dimostrare un’ipotesi farmaco- (o intervento-) centrica: le altre variabili cliniche diventano fattori di cui controllare il peso e il potere di non-confondimento, ma non entrano nelle valutazioni come possibile

componente co-principale di cui valutare il significato complessivo e l’impatto epidemiologico. Il risultato è noto. Abbiamo metanalisi, e linee guida, mirate all’uno e all’altro trattamento-intervento; non si hanno a disposizione (in termini di dati concreti affidabili, e ancor meno come sguardo complessivo e logica operativa) linee di comportamento sulla gestione dei profili di rischio.

Non c’è bisogno di sottolineare quanto le “complessità” (importanti soprattutto per l’età anziana, ma anche per l’incrocio di co-morbilità epidemiologicamente rilevanti) siano rimaste oggetto ripetuto di “riconoscimento” della loro importanza, ma sostanzialmente orfane di evidenze terapeuticamente solide. L’esempio classico della co-morbilità scompenso-BPCO; la permanente e non risolta discussione sull’incrocio diabete e altre patologie/ problemi cardiovascolari; l’emergente compresenza (che si fa però collaterale in termini di trattamento), di condizioni cliniche cardiovascolari e di depressione: sono solo alcuni esempi di un sequestro dello sguardo clinico-sperimentale rispetto alla realtà epidemiologica delle popolazioni.

L’approccio epidemiologico è sostanzialmente includente, per poi distinguere-valutare; lo sguardo clinico-sperimentale è sostanzialmente escludente, per poi giustapporre e sommare.

3.4 Epidemiologia della attribuibilità/trasferibilità

Rientrano in questo scenario tre diverse modalità di incroci dell'approccio epidemiologico con il tema complessivo dello sviluppo-valutazione delle terapie. Metodologicamente ed operativamente molto lontane tra loro, trovano nei termini proposti nel titolo del paragrafo la loro complementarietà di fondo, rispondendo sostanzialmente ad una domanda comune che si trova all'inizio e alla fine di ogni percorso di valutazione di interventi terapeutici (siano questi centrati su farmaci, o su strategie, su terapie acute e croniche, preventive o curative): in che modo e fino a che punto è possibile tradurre, e di fatto si traduce nella realtà la finalità epidemiologica degli interventi (= dare una risposta adeguata ai bisogni di protezione/evitabilità dei rischi, e/o di accessibilità/fruibilità dei benefici). La letteratura su questi tre approcci metodologici (o, meglio, su questa cultura di studio-assistenza-pianificazione delle pratiche e della ricerca) è estesissima, sostanzialmente abbastanza nota, anche se di fatto, curiosamente, più confinata all'ambito dello studio-ricerca, e meno regolarmente percepita e vissuta come componente normale della pratica.

3.4.1 L'APPROCCIO INTER-HEART-INTER STROKE^{13,14} Logica e risultati di questi scenari si assumono come più che noti, da non necessitare né un loro riassunto, né commenti estesi. Una delle tante loro rappresentazioni possibili è fornita, come promemoria, nella figura 4, e può fungere da aggancio per rendere più comprensibile il perché questi contributi epidemiologici classici entrano a pieno diritto nella trattazione che qui ci interessa:

a) gli eventi che sono al centro di questi gran-

di studi di popolazione (che non per nulla sono stati generati da uno dei gruppi che più ha contribuito allo sviluppo di terapie fortemente innovative in campo CV) sono il "prodotto" di fattori di rischio di base molto eterogenei, e nello stesso tempo della non-efficacia di interventi sviluppati e disponibili per la loro prevenzione;

- b) uno sguardo integrato ed una considerazione operativa congiunta di queste due radici degli eventi è imprescindibile per comprendere anzitutto la fisiopatologia di base degli eventi stessi, e quali sono gli spazi aperti per ricercare nuove strategie per ridurre incidenze e carichi di morbi-mortalità;
- c) c'è una strettissima continuità sommativa (e/o moltiplicativa) tra i fattori elencati nelle figure in termini di contributo al prodursi degli eventi: è altrettanto, e ancor più chiaro, che le loro origini e le possibilità di intervento per modificarli sono infinitamente eterogenei: abbracciano e rimandano a tutti i capitoli su cui si lavora nella ricerca, nell'assistenza, nella pianificazione sanitaria, nella cultura della prevenzione e della cura delle patologie cardiovascolari: dalla genetica ai capitoli classici di patologie trattabili, agli stili di vita, all'interfacciarsi con settori (il disagio psicosociale) che rimangono per lo più fuori dall'attenzione dei clinici del settore, e anche dalle più volenterose collaborazioni multidisciplinari;
- d) i risultati di questo approccio epidemiologico sono ottenuti a partire da una profonda cultura ed organizzazione di reti collaborative internazionali, e diventano significativi tanto da imporsi come vere e proprie linee guida (tecniche e culturali), ma sono nello stesso tempo

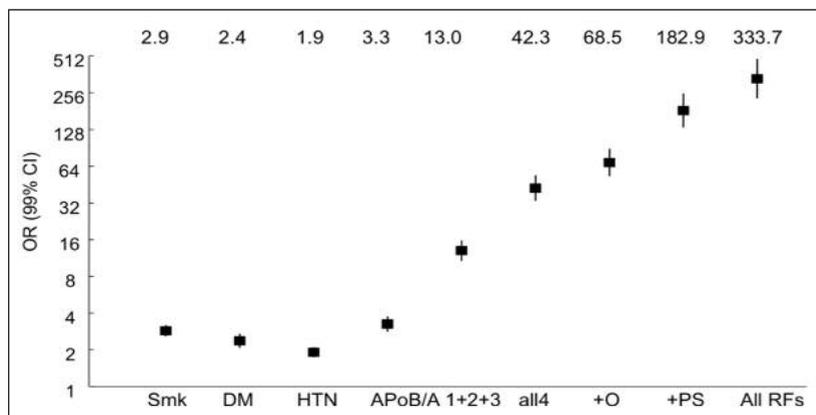


Figura 4 Lo studio era stato reso possibile per l'accettazione da parte dei clinici partecipanti ai trial di includere informazioni più specificamente epidemiologiche (quelle relative alle variabili segnate sull'ascisse) tra quelle che, da routine, definiscono un profilo di rischio di pazienti con infarto.

un manuale estremamente sintetico e semplice da utilizzare per i comportamenti da assumere nella gestione dei singoli pazienti.

3.4.2 OUTCOME RESEARCH. COMPARATIVE EFFECTIVENESS^{15, 16} Le citazioni bibliografiche apposte al titolo dispensano dal commentare in esteso queste due aree che si possono considerare nello stesso tempo metodologie di ricerca, strategie di salute pubblica, frontiere avanzate, spesso molto controverse, ma di cui è indubbia la rilevanza crescente, soprattutto per colmare ed integrare i vuoti, sopra ricordati, di conoscenza-comprensione e di gestione concreta, che riguardano le complessità. Anche dal punto di vista della epidemiologia più classica, può essere interessante sottolineare che gli scenari di questo paragrafo rappresentano l'entrata nella pratica clinica corrente della logica degli studi di coorte prospettici (spesso citati come i più difficili e controversi come risultati ottenibili, se confrontati con i RCT, mentre non sono altro che la premessa e la continuazione dei trial stessi); e questo approccio epidemiologico che sembrava appartenere come competenza metodologica a degli specialisti di epidemiologia, è di fatto l'area più vicina alle responsabilità, competenze, capacità di presa in carico da parte dei clinici (N.B. A patto che non si giochi troppo al ribasso, ed alla confusione dei problemi e degli obiettivi, facendo passare come approccio epidemiologico orientato agli outcome la vera e propria epidemia di "studi osservazionali" che occupano attualmente tante risorse ed attenzioni).

3.4.3 L'EPIDEMIOLOGIA ASSISTENZIALE-AMMINISTRATIVA¹⁷ Anche qui un solo rimando bibliografico, e visivo con la figura 5. Pro-memoria che la storia ed i destini dei pazienti e di popolazioni passano per la realtà delle situazioni organizzative e dei contesti concreti delle pratiche dei diversi sistemi culturali e sanitari. Non per farne una constatazione rassegnata o più o meno pessimistica, ma al contrario per considerare come normale, e fortemente produttiva sia in termini di produzione di conoscenze e di comprensione, che come indicatore di priorità di interventi, l'utilizzazione dei "dati correnti" che giorno per giorno vengono generati proprio dalla routine, e ne riflettono (in modo comparabile, razionale, e perciò riconducibile ad interventi-migliorativi) la variabilità e il misto di ir-responsabilità.

N.B. L'esempio "italiano" non deve far dimenticare che, da ormai 3 anni, *Circulation* pubblica regolarmente (praticamente su ogni numero...) contributi di questo tipo, quasi a monitorare sistematicamente attraverso i "dati correnti" la qualità e gli andamenti delle pratiche cliniche.

3.5 La negazione dell'approccio epidemiologico come fattore strutturale di confondimento. Il caso della ipertensione polmonare

La patologia citata come esempio è ben nota come una delle "nicchie" più "affascinanti" dal punto di vista della ricerca eziologica e fisiopatologica, e trasformatasi negli ultimi 10 anni da patologia orfana in un eldorado di "nuove" proposte terapeutiche. L'ambiguità dell'approccio seguito per sviluppare trial clinici (con la scusa di essere "patologia rara", i trattamenti sono stati tutti testati su numeri piccoli, su periodi corti, su end point surrogati) è stata oggetto di revisioni sistematiche, di controversie accese¹⁸⁻²⁰. Si può solo constatare che nessuno degli approcci epidemiologici fin qui menzionati è stato mai adottato per fornire un quadro di riferimento nel quale ricondurre e ridefinire tutti i criteri e le definizioni con cui una patologia come questa è stata studiata, e continua ad essere (nell'abbondanza di "adozioni" terapeutiche proposte) sostanzialmente orfana. La "rarietà" è stata assunta come impossibilità, invece che come dovere supplementare, di creare reti collaborative sufficientemente estese.

L'intensità clinico-assistenziale è stata interpretata come attivazione di poli di riferimento o di attrazione, che non sembrano però interessati a fare della prognosi "infausta" uno strumento ed una opportunità per ragionare in rete su endpoint significativi dal punto di vista della salute pubblica. La eterogeneità della patologia e della sua gravità è sottolineata come motivo per escludere e non per includere la variabilità, che è l'unico modo per poter raccontare in maniera responsabile anche la storia epidemiologica (= quella reale) dei pazienti, dei loro sottogruppi, dei loro esiti (e dei loro diritti).

Per concludere

L'ultimo scenario ci ha riportato – a carte capovolte – alla premessa "storica". L'approccio epidemiologico dovrebbe essersi confermato,

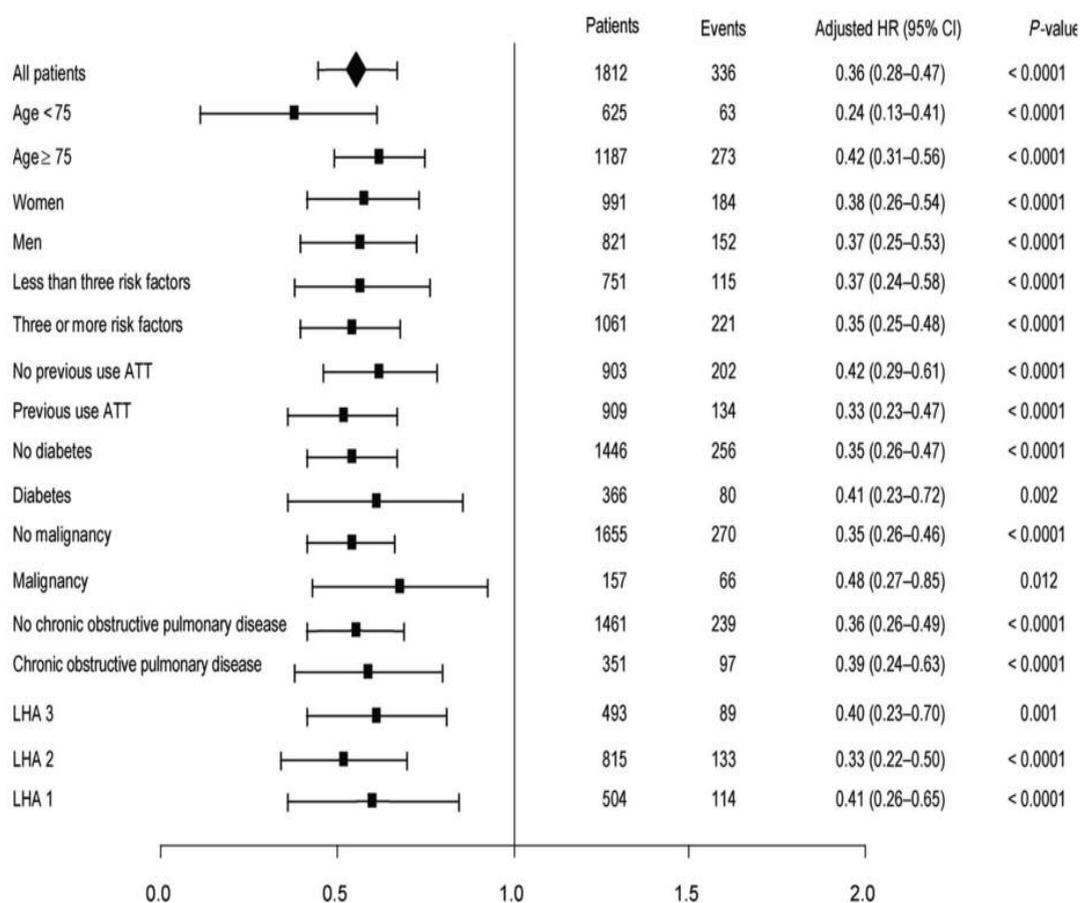


Figura 5 Per definizione, il dato amministrativo non include informazioni direttamente cliniche, ma permette di identificare in modo affidabile, con le macro-variabili di ospedalizzazioni e morte, la storia assistenziale di pazienti la cui terapia è il “prodotto” di tanti processi decisionali intrecciati che possono/devono poi essere indagati a livello locale.

lungo il percorso, come l’elemento discriminante nel guardare alla produzione, alla comprensione, all’utilizzazione delle conoscenze. Adottarlo o meno (e la scelta non è mai neutra o casuale) può cambiare le regole del gioco, e perciò il senso e la direzione della ricerca e della pratica. Il quadro di riferimento definito nelle tabelle 1 e 2 può essere ora meglio visto come una vera e propria check-list per verificare se e quanto la ricerca, adozione, valutazione di terapie ha incluso tra i suoi indicatori di qualità l’epidemiologia. Agli scenari proposti, se ne potrebbero senz’altro aggiungere molti altri. Può essere in particolare utile rileggere in questo senso che cosa può significare un approccio epidemiologico per la pianificazione di trial pensati formalmente come “nested” in un disegno epidemiologico, così

da affrontare in modo esplicito la sfida di non separare l’esplorazione dell’efficacia di un nuovo trattamento dalla valutazione della effectiveness di strategie variabili di gestione del rischio²¹. Senza dimenticare che le necessità di un approccio epidemiologico come trama di connessione e di senso anche per la genomica e la medicina personalizzata è sempre più esplicitamente riconosciuta nelle macro-pianificazioni di investimenti di ricerca a livello internazionale^{22, 23}. Se un “take home message” può essere utile, è quello molto convinto, e ancor più disincantato, di “sperare” (il termine è poco scientifico, molto sfumato; invito a continuare il cammino: senza poter definire tempi ed outcome end-point certi) che l’approccio epidemiologico sia visto non come somma di discipline, metodi, tecniche, ma come una cul-

tura ed uno sguardo capaci ogni volta di rimettere in primo, ed in ultimo, piano le storie delle popolazioni (e perciò degli individui che

le compongono), al di là e più a fondo dei risultati delle procedure e degli interventi con cui si vogliono trattare.

BIBLIOGRAFIA

- 1 TOGNONI G, FRANZOSI MG, PAMPALLONA S: Trombolisi sistemica nell'infarto miocardico acuto: anticipazioni sullo studio italiano. In: ROVELLI F, ed. *Cardiologia*. MILANO: Librex, 1984: 261-267
- 2 BRAUNWALD E: Happy birthday, GISSI! *Am Heart J* 2004;148:187
- 3 YUSUF S, GISSI: Transforming the scientific, health care, and sociopolitical culture of an entire country through clinical research: the story of GISSI. *Am Heart J*. 2004;148:193-195
- 4 SLEIGHT P: We could all learn from the Italian cardiologists. *Am Heart J* 2004;148:188-189
- 5 TOGNONI G, FRESCO C, MAGGIONI AP, TURAZZA FM, GISSI: The GISSI story (1983-1996): a comprehensive review. In: *Thrombolytic therapy*. Armonk, NY: *Futura Publ.* 1999:123-158
- 6 TAVAZZI L, MAGGIONI AP, TOGNONI G, GISSI: Participation versus education: the GISSI story and beyond. *Am Heart J* 2004;148:222-229
- 7 GISSI, TOGNONI G, FARINA ML, FRANZOSI MG, PAMPALLONA S: Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet* 1986;1:397-402
- 8 BONFANTI E, FRANZOSI MG, MAGGIONI AP et Al: Epidemiologia del ritardo evitabile nel trattamento dell'infarto miocardico acuto: lo studio 'GISSI ritardo evitabile'. *G Ital Cardiol* 1996; 26:807-820
- 9 LAMBERT L, BROWN K, SEGAL E, BROPHY J, RODES-CABAU J, BOGATY P: Association between timeliness of reperfusion therapy and clinical outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2010;303:2148-2155
- 10 CARINCI F, NICOLUCCI A, CIAMPI A et Al: Role of interactions between psychological and clinical factors in determining 6-month mortality among patients with acute myocardial infarction. Application of recursive partitioning techniques to the GISSI-2 database. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Eur Heart J* 1997;18:835-845
- 11 MARCHIOLI R, AVANZINI F, BARZI F et Al: Assessment of absolute risk of death after myocardial infarction by use of multiple-risk-factor assessment equations: GISSI-Prevenzione mortality risk chart. *Eur Heart J* 2001;22:2085-2103
- 12 TRICOCI P, ALLEN JM, KRAMER JM, CALIFF RM, SMITH SC JR: Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA* 2009;301:831-841
- 13 YUSUF S, HAWKEN S, ÔUNPUU S et Al ON BEHALF OF THE INTERHEART STUDY INVESTIGATORS: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (The INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937-952
- 14 O'DONNELL MJ, XAVIER D, LIU L et Al: Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376: 112-123
- 15 MARTIN DF, MAGUIRE MG, FINE SL: Identifying and eliminating the roadblocks to comparative-effectiveness research. *N Engl J Med* 2010;363: 105-107
- 16 SAHA S, COFFMAN DD, SMITS AK: Giving teeth to comparative-effectiveness research--the Oregon experience. *N Engl J Med* 2010;362:e18
- 17 MONTE S, MACCHIA A, PELLEGRINI F et Al: Antithrombotic treatment is strongly underused despite reducing overall mortality among high-risk elderly patients hospitalized with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006;27:2217-2223
- 18 MACCHIA A, MARCHIOLI R, MARFISI R et Al: A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology. *Am Heart J* 2007;153: 1037-1047
- 19 GALIÈ N, MANES A, NEGRO L, PALAZZINI M, BACCHI-REGGIANI ML, BRANZI A: A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009;30:394-403
- 20 MACCHIA A, MARCHIOLI R, TOGNONI G et Al: Systematic review of trials using vasodilators in pulmonary arterial hypertension: why a new approach is needed. *Am Heart J* 2010;159:245-257
- 21 RISCHIO AND PREVENZIONE INVESTIGATORS: Efficacy of n-3 polyunsaturated fatty acids and feasibility of optimizing preventive strategies in patients at high cardiovascular risk: rationale, design and baseline characteristics of the Rischio and Prevenzione study, a large randomised trial in general practice. *Trials* 2010;11:68
- 22 CHIODINI BD, FRANZOSI MG, BARLERA S et Al: Apolipoprotein E polymorphisms influence effect of pravastatin on survival after myocardial infarction in a Mediterranean population: the GISSI-Prevenzione study. *Eur Heart J* 2007;28: 1977-1983
- 23 HAMBURG MA, COLLINS FS: The path to personalized medicine. *N Engl J Med* 2010;363:301-304

L'EVOLUZIONE DELLA TERAPIA CARDIOVASCOLARE: DAGLI STUDI DI POPOLAZIONE ALLA TERAPIA INDIVIDUALIZZATA. L'APPROCCIO GENETICO

Cesare Sirtori¹, Michela Triolo²

¹ *Preside Facoltà di Farmacia, Università degli Studi di Milano, Direttore Centro Universitario per le Dislipidemie, Dipartimento Cardiovascolare "A. De Gasperi", Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda-Milano;*

² *Centro Universitario per le Dislipidemie, Dipartimento Cardiovascolare "A. De Gasperi", Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda-Milano*

Il successo dei modelli di previsione di rischio per la malattia cardiovascolare riflette una sempre maggiore comprensione delle basi molecolari dell'aterosclerosi. A parte l'età, che integra numerose attività biologiche ed esposizioni ambientali, altre componenti importanti nella previsione del rischio includono fattori noti, quali ipertensione, dislipidemie, fumo. I modelli attuali, tuttavia, non sono in grado di prevedere molti casi di "incidenti vascolari", motivando così la ricerca di sempre nuovi fattori di rischio.

Tradizionalmente accorpate sotto il termine di "storia familiare", sono state varianti genetiche individuali, come quelle riguardanti i geni KIF6, VAMP8 ed il sito cromosomale 9p21, che possono così rappresentare una nuova classe di fattori predittivi, consentendo di modificare l'approccio diagnostico e terapeutico in base al singolo caso.

La variabilità genetica interindividuale ha dimostrato anche una diretta influenza su metabolismo, tollerabilità ed efficacia clinica di molti farmaci comunemente utilizzati in cardiologia. Numerose indagini hanno infatti messo in luce come ipolipidemizzanti, prodotti attivi sulla coagulazione e l'aggregazione piastrinica nonché digossina, β -bloccanti e diuretici possano presentare variabilità di risposta sia per modifiche genetiche dei sistemi di trasformazione (CYP450) e di trasporto (MDR, ABCB, OATP ecc.), sia dei loro recettori (β -adrenergici, HMGCoA-reduttasi, VKORC1, tipo I dell'angiotensina 2 ecc.). Si rafforza quindi l'ipotesi che i marcatori genetici possano contribuire alla messa a punto di trattamenti farmacologici sempre più personalizzati.

Le varianti genetiche individuali e la previsione del rischio cardiovascolare

Diversi studi condotti negli ultimi anni hanno consentito l'identificazione di numerose va-

rianti geniche (circa 74) potenzialmente correlate alla patologia cardiovascolare. Fra queste, recentemente, il Cardiovascular Health Study¹ ha riconosciuto nei polimorfismi dei geni KIF6 e VAMP8 maggiori fattori predittivi per infarto miocardico acuto (IMA) sia nella popolazione caucasica sia in quella afro-americana.

Il KIF6 è un gene codificante per la Kinesin-like protein 6, membro di una superfamiglia di proteine implicate nel trasporto intracellulare. Le Kinesine condividono un dominio motore conservato che interagisce con i microtubuli e un dominio coda non conservato che interagisce con un ligando specifico². KIF6 è espressa in molti tessuti e tipi cellulari, incluse le cellule vascolari³. La variante maggiormente studiata³⁻⁶, Trp719Arg, sembra determinare la sostituzione di un residuo non polare con un residuo basico nel dominio coda della proteina, con alterazione della capacità di interagire con il ligando; tuttavia l'esatto ruolo nella patogenesi della malattia coronarica non è ancora del tutto chiaro. Shiffman et Al hanno dimostrato, nella popolazione studiata, un rischio di IMA superiore del 34%, e di eventi cardiovascolari (IMA, rivascolarizzazione coronarica e morte cardiovascolare) superiore del 24% nei portatori del polimorfismo Trp719Arg, rispetto al gruppo controllo. Iakoubova et Al⁴ hanno confermato il dato, evidenziando anche, nei portatori della mutazione, l'efficacia del trattamento con pravastatina in termini di riduzione del rischio cardiovascolare assoluto.

I polimorfismi rs1010 e rs1058588 del gene VAMP8⁷, codificante una proteina implicata nella degranolazione piastrinica, hanno invece mostrato una stretta associazione con l'insorgenza di IMA precoce (< 50 anni) in tre studi caso-controllo.

Per quanto riguarda il sito cromosomale 9p21, negli ultimi anni differenti studi⁸⁻¹³ han-

no dimostrato una stretta correlazione tra il rischio di malattia coronarica ed alcuni polimorfismi (rs10757274, rs10757278, rs1333049) della regione contenente i geni CDKN2A e CDKN2B, attigui al 9p21. È interessante infatti notare che questo sito cromosomale, di 58 kilobasi, non codifica per alcuna proteina. I siti attigui sono invece implicati nella regolazione del ciclo cellulare: la delezione del sito 9p21 nel topo si associa ad aumentata proliferazione cellulare e ridotta senescenza, un quadro compatibile con accelerata aterogenesi^{11, 12}. È possibile quindi che varianti geniche del 9p21, con meccanismo non del tutto chiarito, possano accelerare lo sviluppo della placca aterosclerotica, promuoverne la rottura favorendo quindi la trombogenesi. Più di recente lo studio Bruneck¹³ ha anche correlato il polimorfismo rs1333049 con l'incremento del rischio di aterosclerosi carotidea ed ictus ed ha evidenziato un'interazione tra genotipo ed obesità addominale nel determinare il rischio cardiovascolare.

Le mutazioni CYP450 e la previsione della risposta ai farmaci

Il citocromo P450 (CYP450) è un pigmento contenuto nei microsomi in grado di ossidare, ovvero di sottrarre elettroni, a una molecola, alterandone quindi la struttura. I prodotti delle trasformazioni ossido-riduttive, operate da CYP450, sono per lo più maggiormente idrofili rispetto ai composti di partenza e vengono quindi più facilmente eliminati con le urine. È possibile che alcuni composti subiscano, in al-

ternativa o in aggiunta alla trasformazione ossido-riduttiva, anche una coniugazione con acido glucuronico, acetato, solfato ed altri. In realtà il CYP450 non è una singola entità ma una superfamiglia di proteine (il genoma umano codifica circa 17 famiglie e 43 sottofamiglie) che hanno avuto origine per duplicazione genica, seguita da una successiva divergenza, la quale ha generato le differenze nella specificità per il substrato. La nomenclatura è data da un numero arabo che indica la famiglia (almeno 40% di omologia aminoacidica), una lettera dell'alfabeto che indica la sottofamiglia (almeno 55% di omologia) ed un altro numero che indica una specifica isoforma. I CYP di maggiore interesse nel metabolismo dei farmaci, come elencato nella tabella I, appartengono alle sottofamiglie 1A, 2C, 2D, 3A.

Il CYP2D6, pur rappresentando soltanto il 2% del totale dei CYP450, metabolizza numerosissimi farmaci implicati nella regolazione dell'eccitazione cellulare: la maggior parte degli psicofarmaci, gli antiaritmici e i β -bloccanti. Il CYP3A4 metabolizza circa il 50% dei farmaci soggetti a metabolismo epatico, ivi inclusi i calcio-antagonisti, le statine e l'amiodarone. I CYP sono frequentemente assai polimorfi. Il CYP2D6 presenta almeno 100 mutazioni note, alcune delle quali di nessun rilievo, altre che ne riducono o incrementano l'attività. Un numero minore di polimorfismi è presente nel CYP2C9 e CYP2C19.

Nel caso del CYP2D6 almeno il 10% della popolazione presenta un fenotipo di "metabolizzatore lento" ("poor metabolizer" o PM). Lo studio Rotterdam¹⁴ ha dimostrato nei PM

Tabella I Principali trasportatori dei farmaci

Simbolo del gene	Nome della proteina	Substrato rappresentativo
INFLUSSO		
SLC22A1	Organic cation transporter1 (OCT1)	Metformina
SLC22A2	Organic cation transporter2 (OCT2)	Metformina, Amantadina
SLC22A6	Organic anion transporter1 (OAT1)	Adefovir
SLC22A7	Organic anion transporter2 (OAT2)	Allopurinolo
SLC22A8	Organic anion transporter3 (OAT3)	Cimetidina
SLC22A11	Organic anion transporter4 (OAT4)	Ketoprofene, Pravastatina
SLCOA12	Organic anion transporting polypeptide A (OATPA21)	Metotrexate
EFFLUSSO		
ABCB1	P-Glycoprotein (P-GP)	Etoposide, Doxorubicina

Da Cropp CD et al⁹⁴.

(portatori della variante allelica CYP2D6*4) un effetto bradicardizzante più marcato del metoprololo, non di altri β -bloccanti non metabolizzati da CYP2D6 (ad esempio l'atenolo). Lo stesso studio dimostra un effetto “dosaggio genico”, per cui gli omozigoti per l'allele disfunzionale *4/*4 sono maggiormente esposti al rischio di eventi avversi rispetto agli eterozigoti (dato tuttavia non confermato da altri studi^{15,16}).

Sempre nel caso del CYP2D6 possono inoltre essere presenti “moltiplicazioni geniche”: alcuni pazienti sono portatori di multipli geni CYP2D6 che determinano iperattività metabolica (“*ultrarapid metabolizer*” UM) e conseguente resistenza ai principali substrati farmacologici che vengono inattivati anche a dosaggi elevati. È nota la resistenza ai β -bloccanti degli africani, dove il fenotipo UM è assai frequente. Il caso opposto si verifica quando il farmaco viene trasformato dal CYP2D6 a composto attivo: l'analgescico tramadolo è inattivo nei soggetti PM ed estremamente attivo negli UM¹⁷.

Assai importanti sono i polimorfismi del CYP2C19, che metabolizza il *clopidogrel*, convertendolo a composto attivo. Il metabolismo CYP non è quindi legato ad un metabolismo inattivante, bensì ad una attivazione. Una variante allelica recentemente scoperta, la CYP2C19*17, è stata invece correlata ad un fenotipo EM (“*extensive metabolizer*”) e, conseguentemente, ad un incrementato rischio di sanguinamento nei soggetti trattati con clopidogrel¹⁸⁻²². Al contrario, il polimorfismo CYP2C19*2, la variante a bassa attività più

frequente (quasi il 50% delle popolazioni orientali) e più studiata, riduce nettamente la formazione del metabolita attivo, e di conseguenza l'attività antiaggregante²³.

Numerosi dati clinici sottolineano l'aumentato rischio di eventi vascolari e trombotici dello stent nei pazienti portatori della variante CYP2C19*2 ma anche*3,*4 e*5²¹. Simon et Al²² hanno confermato il dato nella popolazione europea, come pure Collet et Al²³ in uno studio su giovani infartuati (< 45 anni), dove la presenza dell'allele disfunzionale ha più che raddoppiato l'incidenza di eventi. Alcuni studi hanno tuttavia dimostrato un effetto indipendente dal “dosaggio genico”, con un aumento del rischio di eventi soltanto negli omozigoti 2C19*2²², al contrario di altri che mostrano invece un forte aumento di trombotosi dello stent anche nei pazienti eterozigoti per la variante 2C19*2²¹ (figura 1). Il dato è tutt'oggi assai discusso.

Una conseguenza dell'essere portatori di polimorfismo CYP2C19 di ridotta efficacia è anche la possibilità di antagonismo maggiore da parte di altri substrati 2C19, quali gli Inibitori di pompa protonica (PPI). Alcuni dati recentemente pubblicati hanno mostrato un maggior rischio di trombotosi di stent e riospedalizzazione, sia nei pazienti trattati con clopidogrel ed omeprazolo (maggiormente soggetto a metabolismo 2C19) sia in quelli trattati con altri PPI (es. pantoprazolo)²⁴. Il clopidogrel viene in parte metabolizzato anche dal CYP3A4, ed è stata descritta una potenziale interazione con l'atorvastatina, che ne ridurrebbe il metabolismo a composto attivo²⁵ (dato non confermato

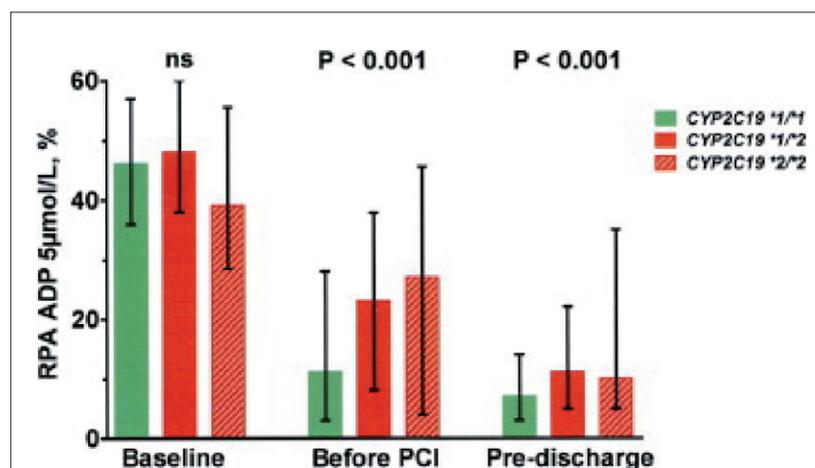


Figura 1 Effetto dell'allele CYP2C19*2 in forma omo- ed eterozigote rispetto alla variante normale CYP2C19*1 sull'aggregazione piastrinica espressa come aggregazione residua all'ATP. I valori dei portatori dell'allele variante sono simili al normale in condizioni basali, mentre la differenza è marcata prima dell'angioplastica. Da Trenk D et Al²¹.

da successivi studi²⁶⁻²⁷). Più di recente, Gremmel et Al²⁸ hanno anche dimostrato un'inibizione del CYP3A4 da parte dei calcio-antagonisti, con una riduzione dell'efficacia antiaggregante del clopidogrel. Queste considerazioni suggerirebbero l'utilizzo di una diversa tienopiridina non soggetta a metabolismo 2C19, come il prasugrel, del quale sono stati presentati significativi dati di efficacia²⁹, ma che tuttavia mostra un maggior rischio di emorragie da non sottovalutare in clinica³⁰.

Le mutazioni del gene CYP2C9 hanno invece rilievo nel regolare la risposta al warfarin. I pazienti portatori delle varianti alleliche CYP2C9*2 e *3 mostrano una frequenza maggiore di emorragie ed una risposta instabile al trattamento rispetto ai soggetti portatori dell'allele più frequente (CYP2C9*1)³¹.

Le biotrasformazioni operate dai CYP sono note ed oggetto di intensi studi. L'utilizzo di sistemi multichip contenenti le principali varianti alleliche di ogni citocromo consente di valutarne l'attività nel singolo paziente. È prevedibile che questa metodica diventi sempre più oggetto di screening routinario.

I sistemi di trasporto dei farmaci e la loro regolazione genica

Recentemente lo studio delle varianti geniche si è spostato sui sistemi di trasporto transmembrana dei farmaci, in particolare quelli che consentono alle cellule di eliminare attivamente i farmaci o aumentarne l'influsso. Questi sistemi sono stati riconosciuti per primi con la sigla MDR (Multiple Drug Resistance), a seguito della dimostrazione di resistenza cellulare agli antiblastici legata all'espulsione attiva delle molecole dalla cellula³². Successivamente il sistema di efflusso è stato meglio caratterizzato, identificando un trasportatore attivo con energia fornita dall'ATP ("ATP Binding Cassette" o ABC), responsabile del trasporto di numerose sostanze. Fra gli altri, il sistema *ABCA1* è responsabile dell'efflusso di colesterolo dalle cellule e del successivo legame con l'apoproteina A-I. Nel caso dei farmaci prevale invece il sistema *ABCB1* (in particolare nell'uomo, rispetto alla donna, nella quale invece tende a prevalere il metabolismo CYP mediato³³) noto anche come *MDR1* o *PGP1* (P-glicoproteina1). L'*ABCB1*

è responsabile dell'efflusso transmembrana di farmaci come:

- tacrolimus, chinidina, digossina, clopidogrel;
- numerosi chemioterapici (doxorubicina, vinblastina, etoposide);
- glucocorticoidi e diversi antiretrovirali come gli inibitori delle proteasi e della trascrittasi inversa.

ABCB1 è il trasportatore meglio studiato. Si tratta di una glicoproteina transmembrana con alcuni polimorfismi ben noti; in particolare il C3435T, polimorfismo sinonimo (non modifica la sequenza aminoacidica), ma funzionalmente importante, ed il G2677T, che porta invece ad una modifica aminoacidica (A893S)³⁴. La prima osservazione sulla funzionalità del polimorfismo C3435T è venuta da uno studio sulla *digossina*, che dimostrava, negli omozigoti TT, una digossinemia doppia rispetto ai non portatori³⁵, suggerendo un ridotto efflusso cellulare ed un probabile aumentato assorbimento. Il dato è stato successivamente contraddetto da altri autori³⁶, ma ne va comunque sottolineata la potenziale importanza. Di interesse clinico l'associazione tra polimorfismi *ABCB1* e *risposta alla terapia con statine*. I dati più significativi riguardano l'atorvastatina e la fluvastatina. Kajinami et Al³⁷ hanno dimostrato che l'allele 3435C è predittivo di una minore risposta al trattamento con atorvastatina nelle donne. Invece Bercovich et Al³⁸ hanno descritto una significativa associazione tra l'allele A/T 2677 e l'incremento della risposta alla fluvastatina.

Uno studio recente ha invece dimostrato che altri due membri della famiglia ABC potrebbero, in futuro, rappresentare potenziali target terapeutici nel trattamento dell'ipercolesterolemia.

Tang et Al³⁹ hanno infatti evidenziato, nei topi che iperesprimono *ABCG5/ABCG8* (promuovendo l'efflusso di colesterolo dalle cellule), una ipersensibilità agli effetti ipocolesterolemizzanti delle statine), suggerendo la possibilità di utilizzare un potenziatore dell'attività dei due trasportatori nel trattamento delle dislipidemie.

L'*influsso* delle sostanze attive, nel caso che l'ambiente esterno alle cellule contenga concentrazioni più elevate (come di solito), viene invece regolato da due diverse classi di trasportatori:

- *OAT1-4* (gene Solute Carrier Organic Anion, *SLC22A6* e *SLCO1A*) per il trasporto delle molecole farmacologiche a carattere acido (pravastatina, penicilline);
- *OCT1-2* (gene Solute Carrier Organic Cation, *SLC22A1-A5*) per composti cationici (metformina, gabapentina)³² (tabella I).

Può naturalmente verificarsi il caso che il trasportatore agisca in senso inverso, qualora vi sia una molto elevata contrazione cellulare.

Nell'ambito degli studi sul *dolore muscolare da statine*, particolare importanza è stata attribuita al polimorfismo SNP (“*Single Nucleotide Polymorphism*”) rs4363657 del gene *SLCO1B1*, codificante per l'*OATP1B1* (“*Organic anion transporting polypeptide 1B1*”), che regola l'influsso cellulare epatico. In questo caso l'omozigote CC subisce un rischio di sviluppare miotossicità 10 volte superiore rispetto all'omozigote TT⁴⁰. È da ritenere che il diminuito influsso epatico possa determinare un maggiore accesso della statina ai muscoli. Altri due polimorfismi del gene, estremamente comuni, il 388A > G ed il 521T > C, determinano una ridotta funzione con un incrementato rischio di sviluppare effetti collaterali, in particolare nei soggetti trattati con pravastatina rispetto a quelli trattati con rosuvastatina e fluvastatina (il cui trasporto viene vicariato da *OATP1B3* e da *OATP2B1*)⁴¹. Infine, i polimorfismi T521C (frequente nei caucasici) e G1463C (frequente negli afro-americani) del gene *SLC21A6*, codificante per un trasportatore selettivo per la pravastatina (*OATP-C*), determinano ridotto influsso epatico del farmaco, con aumentato rischio di tossicità⁴².

Per quanto riguarda, invece, l'area di studio delle HDL, il *sistema di trasporto inverso dei colesterolo esteri CETP* presenta un polimorfismo B2/B2 associato a debole attività del sistema e salita del colesterolo HDL, mentre il B1/B1 presenta caratteristiche opposte (alti livelli di CETP e ridotto HDL-C). I due polimorfismi determinano una diversa risposta alle statine, che manifestano la massima attività sulla placca coronarica nei B1/B1, minima nei B2/B2⁴³.

I polimorfismi genici dei recettori cellulari e la risposta ai farmaci

Come per le varianti di tipo trasformativo/accesso cellulare, anche le varianti di risposta pos-

sono essere legate a modifiche di sequenza di specifici recettori. I recettori più studiati sono stati l'enzima di conversione dell'angiotensina (“angiotensin-converting enzyme”: ACE), per cui è stato dimostrato che i soggetti diabetici portatori dell'allele D (“allele di delezione”) presentano un maggior rischio di severe crisi ipoglicemiche e di insorgenza di nefropatia diabetica⁴⁴; il recettore dell'acetilcolina, in cui il polimorfismo rs7297610 del gene *YEATS4*, codificante per la subunità α del recettore e frequente nella popolazione afro-americana, determina maggiore sensibilità all'idroclorotiazide⁴⁵; l'enzima di conversione della vitamina K a composto attivo (“vitamin K epoxide reductase”: *VKOR1*) per il warfarin; e, particolarmente, i β -recettori, i quali presentano polimorfismi che possono modulare sia gli effetti broncodilatatori sia quelli cardiovascolari.

Per quanto riguarda i β -recettori, il polimorfismo maggiormente responsabile della risposta terapeutica ai β 2-agonisti, in particolare al salbutamolo, riguarda il codone 16 del recettore β 2, in cui si abbia sostituzione di Gly con Arg⁴⁶. Gli omozigoti per la mutazione Arg16 presentano risposta *broncodilatatrice* oltre sei volte superiore a quella osservata nei pazienti senza la mutazione. Il polimorfismo che, invece, regola maggiormente gli *effetti cardiovascolari* β 2 *dipendenti* riguarda il codone 27 in cui Gln sostituisce Glu. Lo studio di Lanfear et Al⁴⁷ ha dimostrato una mortalità del 10% superiore a tre anni nei coronarici portatori della mutazione trattati con β -bloccanti (dato non confermato da altri studi⁴⁸). Per i *recettori* β 1 invece numerosi dati sottolineano diversità di risposta, in funzione di polimorfismi nella regione codificante del gene. Il polimorfismo Gly49Ser, localizzato nel terminale extracellulare del recettore (importante per l'internalizzazione), presenta un rilevante significato clinico. L'allele Gly49 determina ridotta espressione del recettore β 1 a confronto con il Ser49, tuttavia non sembra alterare significativamente la risposta ai β -bloccanti. Il polimorfismo Gly389Arg si localizza invece nella sede di legame ipotizzata per la proteina G. In questo caso gli omozigoti Arg389 sono molto più sensibili all'atenololo e manifestano una riduzione pressoria molto maggiore rispetto agli eterozigoti Gly389.

I pazienti con doppia omozigosi Ser49/Arg389 hanno una risposta al metoprololo

drammaticamente più elevata (–14.7 mmHg) rispetto ai doppi eterozigoti per i due siti (–0.5 mmHg)⁴⁹. Ligget et Al⁵⁰ hanno infine descritto un importante polimorfismo del recettore accoppiato alla chinasi della G-proteina (GRK), responsabile della sensibilizzazione del recettore β 1. La variante GRK5-Leu41 si è dimostrata cardioprotettiva quando sostituita a GRK5-Gln41 nell'animale.

Di grande importanza è stata anche la dimostrazione del polimorfismo del sistema *VKORC1*, di attivazione della vitamina K, antagonizzato dai cumarinici. In questo caso l'attività del farmaco viene modulata dal sistema CYP dipendente (2C9) sia dal polimorfismo *VKORC1*. Schwartz et Al⁵¹ hanno esaminato i polimorfismi dei due sistemi. Il sistema che regola *VKOR* è geneticamente complesso, con almeno 4 aplotipi (combinazioni di due o più varianti alleliche): i portatori dell'aplotipo A/A presentano una elevatissima sensibilità all'anticoagulante, con rapido raggiungimento dell'INR bersaglio e maggior rischio di emorragia. Queste associazioni sono più predittive rispetto a quelle legate ai polimorfismi CYP2C9*2*3. Peyrandi et Al⁵² hanno confermato il dato, sottolineando anche la presenza di alcuni alleli che determinano una netta resistenza all'anticoagulante.

Infine lo studio di alcuni “polimorfismi silenti”, che non alterano cioè la struttura della molecola ma la modulazione di espressione del gene, ha acquisito recente interesse. Per il *recettore tipo I dell'angiotensina (ATR1)* è stato identificato il polimorfismo 1166A/C, localizzato nella regione 3' non tradotta del gene. Tale regione viene riconosciuta da specifiche sequenze di microRNA (miR-155) che fungono da “regolatrici” dell'espressione genica. Il polimorfismo riduce l'affinità delle sequenze miR-155 per la regione 3', determinando un'iperespressione del gene e, conseguentemente, una maggiore sensibilità dei soggetti portatori all'angiotensina, con un incrementato rischio di insorgenza di patologie cardiovascolari⁵³.

Conclusioni

In assenza di significativi progressi nella disponibilità di nuovi farmaci cardiovascolari, le sempre nuove conoscenze di farmacogenetica ed il loro utilizzo nella pratica clinica potranno maggiormente condurre ad una personalizzazione della terapia, in base alle caratteristiche genotipiche del paziente ed al fenotipo metabolico, e ad un'ottimizzazione del risultato clinico.

BIBLIOGRAFIA

1. SHIFFMAN D, O'MEARA ES, BARE LA et Al: Association of gene variants with incident myocardial infarction in the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(1):173-179
2. SCHNAPP BJ: Trafficking of signaling modules by kinesin motors. *J Cell Sci* 2003;116:2125-2135
3. SU AI, COOKE MP, CHING KA et Al: Large-scale analysis of the human and mouse transcriptomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(7):4465-4470
4. IAKOUBOVA OA, TONG CH, ROWLAND CM et Al: Association of the Trp719Arg polymorphism in kinesin-like protein 6 with myocardial infarction and coronary heart disease in 2 prospective trials: the CARE and WOSCOPS trials. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(4):435-443
5. SHIFFMAN D, CHASMAN DI, ZEE RY et Al: A kinesin family member 6 variant is associated with coronary heart disease in the Women's Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(4):444-448
6. SHIFFMAN D, ROWLAND CM, LOUIE JZ et Al: Gene variants of VAMP8 and HNRPUL1 are associated with early-onset myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26(7):1613-1618
7. MCPHERSON R, PERTSEMLIDIS A, KAVASLAR N et Al: A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. *Science* 2007;316(5830):1488-1491.
8. HELGADOTTIR A, THORLEIFSSON G, MANOLESCU A et Al: A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science* 2007;316(5830):1491-1493
9. WELLCOME TRUST CASE CONTROL CONSORTIUM: Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007;447(7145):661-678
10. SAMANI NJ, ERDMANN J, HALL AS et Al: Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 2007;357(5):443-453

11. VISEL A, ZHU Y, MAY D et Al: Targeted deletion of the 9p21 non-coding coronary artery disease risk interval in mice. *Nature* 2010;464(7287):409-412
12. McPHERSON R: Chromosome 9p21 and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 362(18):1736-1737
13. YE S, WILLEIT J, KRONENBERG F et Al: Association of genetic variation on chromosome 9p21 with susceptibility and progression of atherosclerosis: a population-based, prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(5):378-384
14. BIJL MJ, VISSER LE, VAN SCHAİK RH et Al: Genetic variation in the CYP2D6 gene is associated with a lower heart rate and blood pressure in beta-blocker users. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85(1):45-50
15. FUX R, MÖRIKE K, PRÖHMER AM et Al: Impact of CYP2D6 genotype on adverse effects during treatment with metoprolol: a prospective clinical study. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:378-387
16. WUTTKE H, RAU T, HEIDE R et Al: Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72:429-437
17. KIRCHHEINER J, KEULEN JT, BAUER S et Al: Effects of the CYP2D6 gene duplication on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tramadol. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:78-83
18. SIBBING D, KOCH W, GEBHARD D: Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation* 2010;121(4):512-518
19. LI-WAN-PO A, GIRARD T, FARNDON P et Al: Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19*17. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69(3):222-230
20. HULOT JS, BURA A, VILLARD E et Al: Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006; 108:2244-2247
21. TRENK D, HOCHHOLZER W, FROMM MF et Al: Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1925-1934
22. SIMON T, VERSTUYFT C, MARY-KRAUSE M et Al: Genetic determination of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009;360:363-375
23. COLLET JP, HULOT JS, PENA A et Al: CYP450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009;373:309-317
24. STOCKL KM, LE L, ZAKHARYAN A: Risk of rehospitalization for patients using clopidogrel with a proton pump inhibitor. *Arch Intern Med* 2010; 170(8):704-710
25. LAU WC, WASKELL LA, WATKINS PB et Al: Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003;107:32-37
26. FARID NA, SMALL DS, PAYNE CD et Al: Effect of atorvastatin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel in healthy subjects. *Pharmacotherapy* 2008; 28:1423-1424
27. MALMSTROM RE, OSTERGREN J, JORGENSEN L et Al: Influence of statin treatment on platelet inhibition by clopidogrel: a randomized comparison of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin co-treatment. *J Intern Med* 2009;266(5):457-466
28. GREMMEL T, STEINER S, SEIDINGER D: Calcium-channel blockers decrease clopidogrel-mediated platelet inhibition. *Heart* 2010;96(3):186-189
29. MONTALESCOT G, WIVIOTT SD, BRAUNWALD E: Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373(9665):723-731
30. WIVIOTT SD, BRAUNWALD E, MCCABE CH: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357(20):2001-2015
31. HARMSZE A, VAN WERKUM JW, BOUMAN HJ: Besides CYP2C19*2, the variant allele CYP2C9*3 is associated with higher on-clopidogrel platelet reactivity in patients on dual antiplatelet therapy undergoing elective coronary stent implantation. *Pharmacogenet Genomics* 2010;20(1):18-25
32. UEDA K, CORNWELL MM, GOTTESMAN MM et Al: The MDR1 gene, responsible for multidrug-resistance, codes for P-glycoprotein. *Biophys Res Commun* 1986;141:956-962
33. CUMMINS CL, WU CY, BENET LZ: Sex-related differences in the clearance of cytochrome P450 3A4 substrates may be caused by P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:474-489
34. CROPP CD, YEE SW, GIACOMINI KM: Genetic variation in drug transporters in ethnic populations. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84:412-416
35. CHOWBAY B, LI H, DAVID M, CHEUNG YB et Al: Meta-analysis of the influence of MDR1 C3435T polymorphism on digoxin pharmacokinetics and MDR1 gene expression. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:159-171
36. HOFFMAYER S, BURK O, VON RICHTER O et Al: Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:3473-3478
37. KAJINAMI K, BROUSSEAU ME, ORDOVAS JM et Al: Polymorphisms in the multidrug resistance-1

- (MDR1) gene influence the response to atorvastatin treatment in a gender-specific manner. *Am J Cardiol* 2004;93:1046-1050
38. BERCOVICH D, FRIEDLANDER Y, KOREM S et Al: The association of common SNPs and haplotypes in the CETP and MDR1 genes with lipids response to fluvastatin in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2006;185:97-107
 39. TANG W, MA Y, YU L: Plasma cholesterol is hyperresponsive to statin in ABCG5/ABCG8 transgenic mice. *Hepatology* 2006;44(5):1259-1266
 40. SEARCH COLLABORATIVE GROUP, LINK E, PARISH S et Al: SLCO1B1 variants and statin-induced miopathy-a genomewide study. *N Engl J Med* 2008;359:789-799
 41. NIEMI M: Transporter pharmacogenetics and statin toxicity. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87(1): 130-133
 42. TIRONA RG, LEAKE BF, MERINO G: Polymorphisms in OATP-C: identification of multiple allelic variants associated with altered transport activity among European- and African-Americans. *J Biol Chem* 2001;276(38):35669-35675
 43. KUIVENHOVEN JA, JUKEMA JW, ZWINDERMAN AH et Al: The role of a common variant of the Cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. The regression growth evaluation statin study group. *N Engl J Med* 1998;38:86-93
 44. PEDERSEN-BJERGAARD U, NIELSEN SL, AKRAM K: Angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor subtype 2 genotypes in type 1 diabetes and severe hypoglycaemia requiring emergency treatment: a case cohort study. *Pharmacogenet Genomics* 2009;19:864-868
 45. TURNER ST, BAILEY KR, FRIDLEY BL: Genomic association analysis suggests chromosome 12 locus influencing antihypertensive response to thiazide diuretic. *Hypertension* 2008;52(2):359-365
 46. LIMA JJ, THOMASON DB, MOHAMED MH et Al: Impact of genetic polymorphisms of the beta2-Adrenergic receptor on albuterol bronchodilator pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:519-525
 47. LANFEAR DE, JONES PG, MARSH S et Al: Beta2-adrenergic receptor genotype and survival among patients receiving beta-blocker therapy after an acute coronary syndrome. *JAMA* 2005;294:1526-1533
 48. SUONSIRJÄ T, DONNER K, HANNILA-HANDELBERG T: Common genetic variation of beta1- and beta2-adrenergic receptor and response to four classes of antihypertensive treatment. *Pharmacogenet Genomics* 2010;20(5):342-345
 49. MUSZKAT M, STEIN CM: Pharmacogenetics and response to beta-adrenergic receptor antagonists in heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77:123-126
 50. LIGGETT SB, CRESCI S, KELLY RJ et Al: A GRK5 polymorphism that inhibits beta-adrenergic receptor signaling is protective in heart failure. *Nat Med* 2008;14:510-517
 51. SCHWARTZ UI, RITCHIE MD, BRADFORD Y et Al: Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med* 2008;358:999-1008
 52. PEYRANDI F, SPREAFICO M, SIBONI SM et Al: CYP2C9 genotype and close requirements during the induction phase of oral anticoagulant therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2004;7513:198-203
 53. MARTIN MM, BUCKENBERGER JA, JIANG J: The human angiotensin II type 1 receptor +1166 A/C polymorphism attenuates microRNA-155 binding. *J Biol Chem* 2007;282(33):24262-24269

CAUSALITÀ PROBABILISTICA E CARDIOGENETICA

Giovanni Boniolo

Facoltà di Medicina Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria Università di Milano e IFOM, Istituto Firc di Oncologia Molecolare, Milano

1. Il contesto culturale

In questi anni, soprattutto a partire dalla pubblicazione del sequenziamento del genoma umano¹, stiamo assistendo a un drastico cambiamento nel modo di pensare la medicina. Sempre più, nonostante i pur grandi risultati della ricerca di base ma i non sempre paralleli successi a livello di applicazione clinica, la medicina molecolare si sta imponendo. In fondo si sta realizzando quanto implicitamente speravano James V. Neel e Linus Pauling con i loro lavori pionieristici del 1949 sulle basi molecolari dell'anemia falciforme, identificata da Pauling proprio come una "malattia molecolare"². Per passare dal fenotipo molecolare (la proteina mutata) al genotipo (il gene mutato), ossia ai lavori di Vernon M. Ingram del 1956 e del 1957³, ci sarebbero poi voluti una decina d'anni: un periodo di tempo entro cui si situa – e non potrebbe essere stato diversamente – la scoperta della struttura del DNA fatta da James D. Watson e Francis Crick⁴, soprattutto grazie ai lavori di Maurice H.F. Wilkins e Rosalind E. Franklin.

Insomma, non è poi così storicamente sbagliato far iniziare la stagione della medicina molecolare da quegli articoli del 1949, nonostante si sapesse ormai da secoli che molte malattie erano ereditarie e nonostante, fin dall'inizio del Novecento, si fosse iniziato a capire qualcosa di più grazie alla riscoperta, da parte di biologi come Hugo de Vries, dei lavori di Gregor J. Mendel sull'ereditarietà dei tratti fenotipici. Vale la pena, infatti, ricordare che è esattamente grazie a questa riscoperta che si apre la trattazione medica contemporanea delle patologie ereditarie, come si può evincere rileggendo il fondamentale lavoro di Archibald Garrod sull'alcaptonuria⁵.

Nel lasso di tempo che va dai lavori di Garrod a quelli di Neel e Pauling e di Ingram, si

gettano le basi per correlare il fenotipo macroscopico (per esempio, l'anemia o le urine nere), con il fenotipo molecolare (rispettivamente, l'emoglobina o l'enzima omogentisato 1,2-diossigenasi) e con il relativo genotipo molecolare (rispettivamente, il gene che codifica per la subunità Beta o il gene HGD - omogentisato 1,2-diossigenasi).

Il progetto genoma umano che ha aperto il nostro millennio ha amplificato le aspettative di quegli anni pionieristici della medicina molecolare ma, come detto, presto gli entusiasmi si sono dovuti contenere, specie allorché ci si è accorti che non bastava sapere la sequenza delle basi azotate, ma che era necessario conoscere quali fossero i geni e soprattutto come, perché e quando si esprimevano. Presto si è giunti a capire che non solo il DNA, o il singolo gene, era importante, ma che lo era anche la struttura cromatinica in cui si trovava e quindi si è arrivati a capire l'importanza dell'epigenomica e degli influssi che stili di vita diversi o ambienti diversi potevano avere, agendo proprio a livello cromatinico, sull'espressione di certi geni. Insomma non solo geni, ma geni e modo e ambiente in cui si vive.

Da questo punto di vista più "olistico" ha senso ricordare un altro progetto: il Personal Genome Project (PGP; www.personalgenomes.org) che fu fondato nel 2006 da George Church della Harvard University. Si tratta di un progetto teso a reclutare volontari, e lo stesso Church fu uno dei primi dieci, che accettarono che il loro genoma venisse sequenziato e messo a disposizione della comunità dei ricercatori. Ma non solo; i volontari mettono a disposizione anche le informazioni intorno alle malattie pregresse, alle malattie dei loro familiari e ai loro stili di vita perché sempre più, soprattutto grazie alla post-genomica e alla epigenomica si è capito quanto possano influire sull'espressione genica le lesioni epige-

niche dovute a stili di vita scorretti o a fattori ambientali nocivi.

Va da sé che un simile progetto, oltre agli innegabili vantaggi che comporta per la comunità dei ricercatori e di conseguenza per la comunità in generale, presenta degli evidenti svantaggi per coloro che accettano di parteciparvi e per i loro consanguinei (che non hanno accettato formalmente alcunché!). Infatti, bisogna sempre ricordare che l'informazione contenuta nel genoma di un individuo non riguarda solo se stesso, ma, in percentuali diverse a seconda del legame, anche genitori, figli, nipoti ecc. E qui si apre il grosso problema etico inerente il diritto di "aprire un libro biografico" che non contiene unicamente la propria "storia sanitaria presente e futura" ma anche quella di coloro che condividono parte di tale menoma. Altro elemento di riflessione è il ruolo del sistema sanitario nazionale nel fornire agevolazioni per tale flusso di informazioni. Tra l'altro, come ben si comprende, questi sono temi che presto si trasformano in non banali questioni legali concernenti soprattutto la proprietà (chi possiede l'informazione genetica?), la privacy (si può violare la privacy genetica dei propri consanguinei?) e la brevettabilità (si può brevettare una sequenza nucleotidica?).

Un ultimo punto, in Italia ancora trascurato, riguarda la possibilità di trarre profitto dal sequenziamento del genoma.

Basta menzionare due società private, la "23 and me" (www.23andme.com) e la "Navigenics" (www.navigenics.com) che, a pagamento, offrono a possibili clienti/pazienti informazioni relative alla loro eventuale suscettibilità a patologie su base genetica.

La compagnia "23 and me", in cambio di 499\$, esamina i campioni biologici inviati fornendo indicazioni su 152 possibili malattie, anche se segnala che solo di alcune la base scientifica è fondata (e questo, ossia il dare informazioni anche su patologie genetiche senza una base scientifica ben fondata, non è un fatto proprio banale). "Navigenics", invece, in cambio di 999\$, informa su 28 patologie e su 12 relazioni fra genoma e farmaci. Tra l'altro entrambe danno informazioni su malattie cardiovascolari a base genetica.

Appare subito intuitivo il problema epistemologico ed etico: viene veicolata al cliente/paziente un'informazione di tipo probabilistico,

ossia gli si comunica, data quella mutazione, qual è la possibilità, su base epidemiologica, di contrarre il fenotipo patologico. Ma veramente il cliente/paziente è in grado di gestire una tale informazione? Non solo: abbiamo veramente qualcuno in grado di aiutarlo a capire che cosa significa quel rischio genetico espresso attraverso una probabilità? Forse il medico di base? Forse il medico ospedaliero? Hanno questi la formazione adeguata per poterlo fare? E dal punto di vista etico sono abbastanza competenti per consigliarlo su come risolvere il dilemma sul diritto/dovere di sapere e di informare?

Appare immediatamente evidente che servono dei servizi appropriati di counseling genetico. Ma qual è la competenza che si deve avere per poterli svolgere senza danni? Basta sapere di genetica e di psicologia? In realtà servono anche competenze etiche (vere e non inventate) e competenze epistemologiche (vere e non inventate). Queste ultime potranno sembrare strane ma in realtà sono fondamentali per capire che cosa è un rapporto causale genetico e che cos'è la probabilità che fissa il rischio genetico. Ed eccoci in *medias res*. Qui di seguito voglio, infatti, soffermarmi su alcuni aspetti introduttivi legati all'uso della causalità probabilistica in ambito genetico, non certo con lo scopo di esaurire la problematica (ci vorrebbe ben altro spazio e livello di approfondimento), quanto per far comprendere che la questione epistemologica non è affatto trascurabile o semplice.

2. Cardiogenetica: alcuni esempi

Se lo stato di maturità di una disciplina scientifica si vede dal numero di lavori di review che cominciano ad apparire, bisogna dire che, sebbene la cardiologia molecolare (o cardiogenetica, come si preferisce chiamarla) sia ai suoi inizi⁶, questi sono particolarmente buoni, anche perché ha potuto beneficiare di quanto si era fatto in ambito soprattutto di oncogenetica e quindi si sono potuti adottare i protocolli qui resi standard.

Sono soprattutto due i campi in cui la genetica ha qualcosa da dire: quello delle cardiomiopatie e quello delle aritmie. Ma avere possibilità di conoscere le basi molecolari delle patologie appartenenti a queste due classi di patologie comporta anche il dovere di offrire al

paziente un counseling genetico consapevole che, come detto, non dovrebbe avvalersi solo della competenza del cardiologo, del genetista e magari dello psicologo, ma anche dell'eticista, intorno al problema del diritto di sapere/non sapere e del dovere/non dovere di informare, e dell'epistemologo, specie per quanto riguarda la causalità genetica.

Per capire quest'ultimo aspetto voglio trarre alcuni esempi da una delle due classi appena menzionate, in particolare da quella delle cardiomiopatie fra cui considererò la cardiomiopatia ipertrofica (da ora HCM). Questa è una malattia mendeliana autosomica dominante, per cui se un genitore è portatore del gene mutato ha il 50% di probabilità di trasmetterlo ai figli. In realtà si parla di una decina di geni (quelli che esprimono per le proteine del sarcomero) e di oltre 400 mutazioni diverse. Fra i geni mutati il 70% delle cardiopatie ipertrofiche è dovuto a MYH7, MYBPC3, TNNT2 e TNNI3. Sappiamo che circa lo 0,2% della popolazione ne soffre e fra questi il 40% sono donne e il 60% uomini. Si ha una mortalità dell'1% nelle casistiche non selezionate e del 4/6% in quelle selezionate per fattori di rischio. Sappiamo pure che vi sono stili di vita che aumentano il rischio, come un'alimentazione non adeguata che porta all'aumento del colesterolo oppure troppo abbondante di sale; l'essere in sovrappeso, indulgere troppo con l'alcol, un'attività fisica non moderata ecc. Un altro aspetto interessante è che possiamo essere in presenza di "genetic skipping" che non significa che il gene mutato non esprima la proteina mutata, ma che la esprima in modo da non generare la patologia a livello fenotipico macroscopico, ossia a livello di effettivo patologico ispessimento delle pareti cardiache. Da ultimo sappiamo anche che circa il 10-20% di coloro che sono affetti da HCM hanno un aumento di rischio di morte cardiaca improvvisa (da ora SCD)⁷, anzi ben 1/3 degli atleti agonisti che muoiono per SCD sono affetti da HCM.

A questo punto, potremmo essere portati ad affermare che:

- 1) «Il gene mutato, per esempio il MYH7, causa l'espressione della proteina sarcomerica mutata»;
- 2) «Il gene mutato, per esempio il MYH7, causa l'HCM»;
- 3) «L'HCM causa la SCD».

Queste tre affermazioni non sono errate, ma sono molto ambigue e una loro lettura scorretta potrebbe generare confusione. Il problema è che il termine "causalità" deve essere interpretato correttamente, altrimenti si entra in una erronea interpretazione concettuale che sicuramente non agevola la comprensione da parte del paziente del suo stato.

3. Causalità probabilistica

Supponiamo di voler calcolare dove cadrà un proiettile sparato da un cannone. Grazie alle leggi della meccanica classica e conoscendo la velocità con cui il proiettile esce dalla canna, l'angolo con cui è sparato e la densità dell'aria, siamo in grado di predire esattamente dove sarà il luogo di impatto. In questo caso teorico (se fossimo artiglieri, dovremmo ragionare in modo leggermente diverso) vi è un'unica evoluzione temporale e questa ha probabilità di realizzarsi pari a 1, cioè si realizzerà con certezza. Ovvero siamo in una situazione di *causalità deterministica*: data quella causa, la detonazione della polvere da sparo dentro il cannone, si ha quell'effetto, l'espulsione del proiettile dalla canna e poi la caduta in quel determinato luogo.

Per *sistema deterministico* intendiamo, infatti, quel sistema che, una volta fissate esattamente le condizioni che specificano un suo stato al tempo t , ogni altro suo stato successivo è univocamente fissato dalle leggi che regolano la sua evoluzione e dalle sue condizioni a t . Questo significa che uno stato del sistema è fissabile in modo preciso se esso appartiene all'evoluzione di un sistema deterministico.

Ogni qual volta si è in presenza di un sistema deterministico si è in presenza di una *causalità regolare*: date certe cause, invariabilmente ci saranno dati effetti. Questo significa che il determinismo implica la causalità, ma la causalità non implica il determinismo, come accade in molte altre situazioni come in cardiogenetica.

Pensiamo alla mutazione del gene MYH7. Ogniqualevolta questo è mutato, esso esprimerà una proteina mutata: stessa causa, stesso effetto. In realtà bisognerebbe essere da subito più precisi: la causa non sta tanto nel gene mutato quanto nella sua espressione. Ossia: è l'espressione del gene mutato MYH7 che è la causa

avente come effetto, in questo caso deterministico, la codifica della proteina mutata MYH7. Qui “espressione del gene mutato MYH7” e “codifica della proteina mutata MYH7” sono i cosiddetti *relata causali*. Inoltre, visto che si parla di una generica “espressione di gene mutato MYH7” e di una generica “codifica della proteina mutata MYH7”, tali relata si chiamano *fattori causali*. Se, invece, si stesse parlando di un particolare gene in una particolare cellula che magari si ha *in vitro* e del fatto che lo si sta esprimendo qui e ora per codificare questa particolare proteina mutata, allora i due relata si chiamerebbero *eventi causali*.

Comunque né il gene mutato è la causa, né la proteina mutata è l'effetto, ma l'espressione del primo è causa e la codifica della seconda è effetto. Inoltre, e lo si noti bene, la differenza tra fattori causali ed eventi causali è di grande importanza in medicina: la prima ha a che fare con un approccio epidemiologico (l'espressione di un gene mutato MYH7 causa la codifica di una proteina mutata MYH7), l'altro con un approccio individuale (l'espressione del gene mutato MYH7 nel paziente Rossi gli sta causando la codifica della proteina mutata MYH7). E qui ben si capisce che tutto il problema diagnostico e prognostico per il paziente Rossi sta nel correlare un enunciato riguardante fattori causali (livello epidemiologico) con un enunciato riguardante eventi causali (livello individuale) che hanno a che fare esattamente con lui. Per problemi di spazio non mi posso soffermare su questa correlazione, che tuttavia presenta una miriade di aspetti teorici problematici e interessanti come pure una miriade di conseguenze rilevanti sia per la pratica clinica, sia per la ricerca clinica.

Continuiamo tuttavia la nostra riflessione sul caso che abbiamo preso come esempio. Abbiamo visto che l'enunciato «Il gene mutato MYH7 causa l'espressione della proteina MYH7 mutata» è vero a patto che “causa” sia interpretata come l'indicazione che vi è una relazione causa-effetto regolare, ossia che avvenga con probabilità pari a 1. Consideriamo adesso l'enunciato «Il gene mutato MYH7 causa l'HCM» e l'enunciato «L'HCM causa la SCD». Ebbene questi enunciati sono veri a patto che “causa” non venga più interpretata come nel caso precedente. Ora vi è una situa-

zione dove la presenza della causa, ossia la mutazione del gene MYH7, non comporta necessariamente né l'HCM, né la SCD. Ma non solo, anche in questi due enunciati “causa” deve essere intesa diversamente: nel primo la mutazione è condizione necessaria ma non sufficiente (c'è il problema del *genetic skipping*), nel secondo l'HCM non è né necessaria né sufficiente (c'è il problema che la SCD può essere “causata” – attenzione al termine – da fattori differenti dall'HCD).

In particolare, quando affermo che l'espressione di un gene mutato MYH7 causa la SCD non sto affatto sostenendo che l'espressione di MYH7 causi invariabilmente la SCD. Ma allora in che senso possiamo parlare di causalità?

Cerchiamo di capire alcuni tratti di quella che si chiama *causalità probabilistica*⁸, ora molto studiata anche per l'importanza che ha in ambito di statistica medica e di pratica clinica. Il cardine di questo approccio c'è la seguente idea:

C è causa di E se e solo se $P(E/C) > P(E)$

dove $P(E)$ è la probabilità che si verifichi E e $P(E/C)$ è la probabilità che si verifichi E a condizione che si verifichi C, per cui C è causa di E se la probabilità di E dato C è maggiore della probabilità di E. Appare chiaro che qui l'idea è che la causa non è ciò che invariabilmente produce l'effetto, ma è *ciò che aumenta la probabilità di avere quell'effetto*. Ecco perché possiamo affermare che l'espressione di un gene mutato MYH7 causa la HCM. Infatti, $P(HCM/MYH7) > P(HCM)$. Oppure che l'HCM causa la SCD. Infatti, $P(SCD/HCM) > P(SCD)$.

A questo punto “comincia il bello”, almeno per chi si occupa di causalità probabilistica e di epidemiologia. A metà degli anni cinquanta, in ambito di causalità probabilistica, è stata introdotta l'idea dello “screening off” (schermaggio)⁹, per capire quando un fattore fosse causalmente spurio (o comunque causalmente non rilevante) rispetto a un dato effetto. Ossia dati tre relata E, A e C, se accade che

$$P(E/A\&C) = P(E/C)$$

allora si dice che C “screen off” (scherma) A da E.

Questo può avvenire per due motivi:

1. *ci sono cause distanti o irrilevanti*: A causa C e C causa E; per esempio, un'alimentazione ricca di grassi è fattore causale delle arteriopatie e le arteriopatie sono fattore causale della SCD. Tuttavia in questo caso l'arteriopatia scherma l'alimentazione ricca di grassi rispetto alla SCD, in quanto tra coloro che sono affetti da arteriopatia ci aspettiamo che quelli che hanno un'alimentazione ricca di grassi non siano meno predisposti alla SCD di quelli che hanno arteriopatie causate da altri fattori.
2. *ci sono cause comuni*: C causa A ed E; per esempio il fumo è fattore causale di infarto al miocardio (E) e di tumore ai polmoni (A), ma il tumore non è causalmente relato all'infarto, infatti $P(\text{infarto al miocardio/tumore ai polmoni} \& \text{fumare}) = P(\text{infarto al miocardio/fumare})$, e quindi il fumare "screen off" il tumore ai polmoni rispetto all'infarto al miocardio.

Tenendo conto di tutto ciò, dobbiamo ripensare la definizione di rapporto causale come segue

C causa E (dove C avviene al tempo t ed E al tempo $t' > t$) se e solo se

1. $P(E/C) > P(E/\sim C)$;
2. non esiste un B (al tempo $t' < t$) tale che B "screen off" C da E;

dove $\sim C$ sta a indicare che C non avviene.

C'è però un problema: sappiamo che un'alimentazione ricca di grassi (C) è fattore causale della SCD (E), ma sappiamo anche che questa può essere causata dalla HCM (C'). In tal caso può essere che un'alimentazione ricca di grassi sia probabilisticamente meno dannosa che un'alimentazione non ricca di grassi, ossia $P(E/C) < P(E/\sim C)$, o almeno che così sia in certi contesti. Si ha, cioè, il cosiddetto "paradosso di Simpson"¹⁰, peraltro ben noto a tutti gli epidemiologi e statistici medici, secondo cui vale sia la disuguaglianza

$$P(E/C\&C') > P(E/\sim C\&C'),$$

cioè $P(\text{SCD/alimentazione ricca di grassi} \& \text{HCM}) > P(\text{SCD}/\sim \text{alimentazione ricca di grassi} \& \text{HCM})$, sia la disuguaglianza

$$P(E/C\&C') > P(E/C\&\sim C'),$$

cioè $P(\text{SCD/alimentazione ricca di grassi} \& \text{HCM}) > P(\text{SCD/alimentazione ricca di grassi} \& \sim \text{HCM})$.

Come risolverlo? Una possibilità è introdurre la contestualizzazione¹¹, e affermare che le cause devono aumentare le probabilità degli effetti nei contesti rilevanti, ossia:

$$\begin{aligned} & \text{C causa E se e solo se} \\ & \Sigma_B [P(E/C\&B)P(B)] > \Sigma_B [P(E/\sim C\&B)P(B)] \end{aligned}$$

dove con Σ_B si indica la sommatoria dei vari $P(E/C\&B)P(B)$ indicizzati a B, che è il dato contesto che si prende in considerazione e $P(B)$ è la sua probabilità. In tal modo si formalizza il fatto che la probabilità deve aumentare in certi contesti pesati.

Il tutto però non finisce qui, specie se si tengono in considerazione non solo un unico fattore e il contesto in cui lo si considera, ma più fattori, ovvero se si è in una situazione di *reti causali*¹². E questi fattori possono essere genetici se siamo in presenza di una malattia cardiovascolare genetica non mendeliana, sia fattori genetici e fattori ambientali, per esempio legati agli stili di vita, se siamo in presenza di una cardiopatia multifattoriale. Tutto ciò ovviamente complica il problema di andare a definire precisamente che cosa si intende per causalità genetica in quanto entra in gioco la probabilità composta. Per esemplificare questo concetto, nel caso della SCD, oltre a considerare la mutazione del MYH7 potremmo dover considerare la presenza di un diabete mellito (indichiamolo con D) e il fumare (indichiamolo con F), ovvero il nostro problema è che dobbiamo trattare probabilità del tipo $P(\text{SDC}/\text{MYH7})P(\text{SDC}/\text{D})P(\text{SDC}/\text{F})P(B)$, dove $P(B)$ è il peso che attribuiamo a quel contesto.

Subito compare il problema che se è estremamente difficile lavorare a livello epidemiologico per stabilire in modo preciso $P(\text{SDC}/\text{MYH7})$, diventa quasi impossibile determinare con precisione sia $P(\text{SDC}/\text{D})$ che $P(\text{SDC}/\text{F})$, ma soprattutto $P(B)$.

Da ultimo sorge il problema di passare dal livello di probabilità generale, in cui si parla di fattori causali, al livello di probabilità singolari in cui si parla di eventi. Ma questo passaggio, come già menzionato sopra, è fondamentale quando ci si accinge a fare counseling genetico, perché il livello generale è quello epide-

miologico e quello singolare è quello del paziente individuale che il cardiologo si trova di fronte. Come informarlo sul suo rischio avendo dati a livello epidemiologico quando a lui/lei preme sapere che cosa accadrà della sua vita? Come detto, non mi soffermo su quest'aspetto. L'importante è avere appreso che la situazione non è affatto banale e che forse un po' di sapere epistemologico intorno alla causalità

dovrebbe essere comune a chiunque si occupi di patologie a base genetica, specialmente se si occupa di counseling genetico.

4. Ringraziamento

Vorrei ringraziare l'amico dr. Pietro Zonzin per aver discusso con me quanto qui presentato.

BIBLIOGRAFIA

1. Cfr. www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/home.shtml; International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860-921; VENTER JC et Al: The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304-1351
2. PAULING L et Al: Sickle Cell Anemia. A Molecular Disease. *Science* 1949;110:543-548; NEEL JV: The Inheritance of Sickle Cell Anemia. *Science* 1949;110:64-66
3. INGRAM VM: A specific chemical difference between globins of normal and sickle-cell anemia hemoglobins. *Nature* 1956;178:792-794; INGRAM VM: Gene mutations in human hemoglobin: the chemical difference between normal and sickle hemoglobin. *Nature* 1957;180:326-328
4. WATSON JD, CRICK FH: A Structure for deoxyribose nucleic acids. *Nature* 1953; 171:737-738
5. GARROD AE: The Incident of Alkaptonuria: A Study in Chemical Individuality. *Lancet* 1902;II:1616-1620
6. LASHLEY FR: Genetic testing, screening, and counseling issues in cardiovascular disease. *J Cardiovasc Nurs* 1999;13:110-126; HUMPHRIES SE et Al: Genetic Testing for Cardiovascular Disease Susceptibility: A Useful Clinical Management Tool or Possible Misinformation? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2004;24:628; MEULENKAM T et Al: Predictive genetic testing for cardiovascular diseases: impact on carrier children. *Am J Med Genet* 2008;146A:3136-3146; COWAN J et Al: Genetic testing and genetic counseling in cardiovascular genetic medicine: overview and preliminary recommendations. *Congest Heart Fail* 2008;14:97-105; FOWLER SJ et Al: The genetics of cardiomyopathy: genotyping and genetic counseling; *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2009;11:433-446; HOFMAN N et Al: Genetic testing in cardiovascular diseases. *Current Opinion in Cardiology* 2010;25: 243-248; BURTON H et Al: Mainstreaming genetics: a comparative review of clinical services for inherited cardiovascular conditions in the UK. *Public Health Genomics* 2010;13:235-245
7. MARON BJ: Sudden death in young athletes. *N Engl J Med* 2003;349:1064-1075
8. PEARL J: Causality: Models, Reasoning, and Inference. Cambridge: *Cambridge University Press* 2000. WILLIAMSON J: Probabilistic theories of causality. In *The Oxford Handbook of Causation*, forthcoming
9. REICHENBACH H: The Direction of Time. Berkeley and Los Angeles: *University of California Press* 1956
10. SIMPSON EH: The Interpretation of Interaction in Contingency Tables. *Journal of the Royal Statistical Society* 1951;13:238-241
11. CARTWRIGHT N: Causal Laws and Effective Strategies. *Noûs* 1979;13:419-437; CARTWRIGHT N: Nature's Capacities and Their Measurement. Oxford: *Oxford University Press* 1989; SKYRMS B: Causal Necessity. New Haven and London: *Yale University Press* 1980; DUPRÉ J: Probabilistic Causality Emancipated. In Peter French, Uehling T Jr, and Wettstein H (eds) *Midwest Studies in Philosophy IX*. Minneapolis: *University of Minnesota Press*, 1984:169-175
12. Sui "causal webs", cfr. RUSSO L: Causal webs. *Paradigmi* 2010. Forthcoming

IL PROGETTO "OSPITALITÀ" FONDAZIONE DON CARLO GNOCCHI - DIPARTIMENTO CARDIOCHIRURGICO A. DE GASPERIS - REGIONE LOMBARDIA PER LA CURA DI GIOVANI CARDIOPATICI PROVENIENTI DA PAESI ESTERI A BASSO LIVELLO ASSISTENZIALE

Maurizio Ferratini¹, Stefano Marianeschi², Andrea Moraschi¹, Antonio Pezzano¹, Vittorino Ripamonti¹, Vittorio Racca¹, Fiore Iorio¹, Ettore Vitali², Luigi Martinelli², Luigi Mauri², Marilena Pesaresi³, Arketa Pllumi⁴, Elena Ribera², Francesco Santoro²

¹ UO di Riabilitazione Cardiologica, Centro IRCCS S. Maria Nascente, Fondazione Don Carlo Gnocchi, Milano

² Dipartimento Cardiocirurgico "A. De Gasperis", Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda-Milano

³ Ospedale Luisa Guidotti, Mutoko, Zimbabwe

⁴ Centro Sanitario "Madonnina del Grappa", Shkodër, Albania

Introduzione

Nell'ambito di progetti umanitari e di cooperazione internazionali cofinanziati dal Fondo Sanitario Regionale della Regione Lombardia, la Fondazione Don Carlo Gnocchi ha avviato un progetto con il Dipartimento Cardiocirurgico De Gasperis per la cura di giovani cardiopatici provenienti da paesi a basso livello assistenziale.

Il progetto, iniziato nello stato africano dello Zimbabwe a Mutoko, sede dell'ospedale Luisa Guidotti diretto dalla dottoressa Marilena Pesaresi, è stato in seguito esteso in Albania (in collaborazione con la missione di Padre Sciarra presso Lezhe ed il Centro "Madonnina del Grappa" sito in Shkodër) e in Sierra Leone presso l'ospedale di Makeni.

Personale medico locale ha preselezionato gruppi di piccoli pazienti che, nel corso di missioni annuali, abbiamo visitato in loco, sottoposto ad accertamenti cardiologici con presidi diagnostici semplici (elettrocardiogramma, radiografia del torace ed in alcuni casi ecocardiogramma) ed arruolato nel progetto avvalendoci della consulenza di cardiocirurghi del Dipartimento Cardiocirurgico De Gasperis.

Tutti i pazienti, trasferiti in Italia, sono stati sottoposti ad intervento cardiocirurgico ed in casi isolati a procedura interventistica per via percutanea e successivamente ricoverati presso la UO di riabilitazione Cardiologica del Centro IRCCS Santa Maria Nascente della Fondazione Don Carlo Gnocchi di Milano per un periodo di riabilitazione.

Casistica

Dal 2003, anno di inizio della fase operativa del progetto, ad oggi 58 pazienti sono stati selezionati in loco e trasportati con assistenza medica in Italia per via aerea. Trasferiti presso il centro CCH, sono stati effettuati gli accertamenti diagnostici preoperatori.

Le **cardiopatie congenite** sono rappresentate da 27 pazienti di età media pari a 9.7 aa (DS 6.5), 14 di sesso maschile e 13 femminile. La tabella I illustra i dati demografici e la diagnosi posta sulla base degli esami diagnostici (comprensivi dello studio emodinamico) effettuati.

La pressoché totalità dei pazienti proviene dall'Albania, alcune unità dall'Africa.

La casistica è costituita da 4 pazienti con difetto del setto interatriale, 4 con difetto del setto interventricolare perimembranoso, 6 casi di tetralogia di Fallot, 3 trasposizioni corrette dei grandi vasi associate a stenosi dei rami polmonari e/o a difetto del setto interatriale. Un paziente presentava il quadro di un ventricolo destro a doppia uscita associato a stenosi polmonare e un soggetto quello di un cuore univentricolare di tipo sinistro con stenosi polmonare. Nei restanti casi era presente l'associazione di un difetto settale interatriale e/o interventricolare e/o la pervietà del dotto arterioso.

Le **cardiopatie valvolari** sono rappresentate da 31 pazienti di età media pari a 17.4 aa (DS 6.8), rispettivamente 15 di sesso maschile e 16 di sesso femminile. Nella tabella II sono descritti i dati demografici, la diagnosi e alcuni

Tabella I Cardiopatie congenite. Dati demografici e decorso post-operatorio

Iniziali	Età	Sesso	Peso	Diagnosi	Intervento	gg CCH	Complic. precoci	f-up
TP	1	M	8	DIA - DA	c - pT	35		78
SN	12	M	30	F	cR	14	Reinterv c DIV	63
KK	6	M	20	DIV	c	7	Reinterv c DIV	58
LX	3	F	13	F	cR	6		58
KD	6	M	25	DIV	c	8		58
BE	5	F	20	SP	pP	2		50
ME	9	F	21	DIA - DIV	c	9		50
GT	2	M	11	DIV	c	12		48
KM	10	F	33	F	cR	13		48
TE	27	F	43	DIA	c	25		36
CDD	4	M	14	DIA - DA	chiusura percutanea	9		36
TA	3	F		DIA	c	13		32
BK	2	M		Cuore Univentr - SP	Glenn + Bendaggio P	8		32
HA	13	M		F	cR	8		32
GE	21	F		DIV	c	10	Reinterv di c DIV residuo	31
KD	4	F	14	DA	cP	2		30
FS	17	F		F	cR	12		17
LK	10	M		DIA	c	6		15
MR	12	M		re SP in F	Protesi P + Ampliam P	11		15
VT	10	F	21	Eisenm - IM	terap medica	6		14
TR	5	F		DIA	c	6		8
NM	17	M		DA	c	8		7
LG	16	M		TCGV + SP	c DIA	7		6
GH	14	F		VD doppia usc + SP	Legatura di coll Ao/P	10		6
SE	12	M		TGCV + DIA	Ampliam P	16	Reinterv re-ampliam P	6
HI	11	F		TGCV + SP	c DIA c DIV	9		6
media	9.7		21.0			10.5		32.3
dev. st.	6.5		9.8			6.8		21.3

Diagnosi = SP (stenosi valvola polmonare); DIV (difetto interventricolare); DIA (difetto interatriale); F (tetralogia di Fallot); DA (dotto arterioso pervio); TCGV (trasposizione corretta dei grandi vasi)

Tipo di intervento = c (chiusura con patch); cR (correzione radicale)

Reinterv = re-intervento

f-up = follow-up in mesi

parametri strumentali tra cui il rapporto cardio-toracico derivato dalla radiografia standard del torace, il peso all'arrivo in Italia, il diametro telediastolico e la frazione di eiezione del ventricolo sinistro.

Le patologie valvolari nettamente prevalenti sono quella mitralica di tipo reumatico, associata in 8 casi a patologia valvolare aortica. In 12 casi la patologia prevalente è una insufficienza mitralica isolata secondaria ad alterazione endocarditiche reumatiche. In 1 caso abbia-

mo osservato una severa insufficienza valvolare mitralica secondaria ad aneurisma sub mitralico del ventricolo sinistro, patologia non infrequente nell'Africa sub-Sahariana. In 6 casi è presente una severa insufficienza tricuspidalica associata ad una patologia mitralica.

La classe NYHA all'ingresso è avanzata (III-IV), in più del 50% dei casi è presente una imponente epatomegalia espressione di scompenso bi-ventricolare. Costante è stato il riscontro di una importante cardiomegalia

Tabella II Cardiopatie valvolari. Dati demografici e decorso post-operatorio

Iniziali	Età	CT	Kg	Diagnosi	DdVS	FE%	Intervento	gg CCH	TAO	Compl tardive	mesi	exitus
KE	16	0.58	41	SIM	40	60	sM(b)	10	0.42		84	
DR	26	0.59	43	SM - SAo	51	39	sM(b) - sAo(b)	71	0.7	IM - DP	83	
MN	17	0.59	42	SM - IAo	34	60	sM(m) - sAo(m)	15	0.98		77	
NC	15	0.67	42	SIM - IAo	63	32	sM(b) - sAo(b)	10	0.47	IM - DP	76	1
CF	14	0.72	24	IM	43	60	sM(m)	7	1.9		76	
NE	5	0.69	12	IM	37	64	pM	14		sM(m)	76	
CT	14	0.76	37	IM	43	44	pM	13	0.49		72	1
PM	37	0.63	51	SIM - IAo	42	54	sM(m) - sAo(m)	12	0.56		72	
MT	15	0.68	36	IM - IAo - IT	47	37	sM(m) - pAo - pT	12	0.84		72	
ND	16	0.7	41	IM	46	60	pM	14	0.28	IM - IAo	71	
ML	24	0.64	42	SIM	56	50	sM(m)	32	0.63		64	
CE	21	0.66	43	SM - IT	54	26	sM(m) - pT	44	0.28		63	
NR	16	0.7	38	IM - IT	47	58	sM(m) - pT	27	0.77		63	
CL	8	0.77	20	IM - IT	50	30	sM(m) - pT	35	0.42		57	1
TL	9	0.72	25	IM	43	53	pM	27	0.91	sM(m)	53	1
JM	24	0.54	45	SM	43	59	pM	7	0.72		51	
MM	19	0.67	45	IM	47	48	pM	12	0.28		48	
NL	10	0.65	28	IM	51	50	sM(m)	17	1.05		48	
NC	20	0.69	52	SIM	49	47	pM	24	0.36		48	
BD	18	0.66	42	SIM - IAo	51	64	sM(b) - sAo(b)	17	0.42		36	1
SS	8	0.58	25	IM	53	44	sM(m)	12	0.65		36	1
DF	11	0.72	25	IM			pM	9	0.36		36	
CT	15	0.62	37	IM	36	55	sM(m) - pT	27	0.42		36	
DN	19	0.70	51	IAo - IM	59	47	sM(m) - sAo(m)	7	0.34		33	
AH	25	0.57	61	SM			sM(m)	11	0.39		32	
GP	16	0.64	38	IM	62	27	sM(b)	17	0.49		18	1
ME	17	0.72	47	SIM - IAo		48	sM(m)- sAo(m) pT	9	0.68		13	
CM	30	0.64	49	IM - IT	60	25	sM(m) - pT	20	0.35		9	1
MS	20		37	IM - IT		39	pM - pT	11			8	
KP	11			IM		60	sM(m)	10			8	
CC	22		43	IM - IAo		51	sM(m)- sAo(m)-pT	6			7	
	17.4	0.7	38.7					18.0	0.6		49.2	
	6,8	0.1	10.7					13.4	0.3		24.7	

CT = rapporto cardiotoracico; NYHA = classe funzionale (I-IV)

S (stenosi); I (insufficienza); M (mitrale); Ao (aorta); T (tricuspid)

DdVS = diametro telediastolico VS; FE = frazione di eiezione del VS

Tipo di intervento = s (sostituzione valvolare); p (plastica valvolare/riparazione); m (valvola meccanica); b (valvola biologica)

CCH = giorni di degenza in reparto di cardiocirurgia

TAO = terapia anticoagulante orale (warfarin/kg/settimana)

Compl = Complicanze: DP = disfunzione protesica

f-up = follow-up in mesi

con rapporto C/T medio pari a 0.7 (range 0.54-0.77) e consensuali aumenti del diametro telediastolico del ventricolo sinistro all'ecocardiogramma (diametro medio 48.2mm). Il dato è rilevante tenuto conto che i soggetti si presentano in gran parte ipoevoluti dal punto di vista fisico, di piccola taglia e nonostante un'età media di 17.4 aa (DS 6.8 aa) con un peso medio assai ridotto pari a 38.7 Kg (DS 10.7 Kg). In più del 50% dei pazienti è presente una riduzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro.

Risultati

Tipologia dell'intervento e decorso post-operatorio a breve termine

Tutti i pazienti, sia congeniti che valvolari (eccettuato un caso trattato medicalmente per la presenza di una sindrome di Eisenmenger) sono stati operati con successo e dopo l'intervento e la fase di riabilitazione sono stati ricompagnati nel paese di provenienza. Non vi è stata pertanto mortalità operatoria.

CARDIOPATIE CONGENITE L'intervento è consistito nella correzione radicale nei soggetti affetti da tetralogia di Fallot; la chiusura dei difetti interatriale ed interventricolare è stata ottenuta con un patch di pericardio autologo; un caso con difetto del setto interatriale e rispettivamente con pervietà del dotto arterioso sono stati sottoposti a trattamento interventistico per via percutanea.

In 4 casi (2 difetti del setto interventricolare, 1 caso di tetralogia di Fallot ed in 1 caso di trasposizione corretta dei grandi vasi, difetto del setto interatriale e stenosi della polmonare) sono stati rioperati nel corso dello stesso ricovero per la presenza di uno shunt residuo e rispettivamente per la persistenza di una significativa stenosi della via di efflusso destra.

La degenza media post-operatoria presso il Dipartimento Ospedaliero Cardiochirurgico è stata pari a 10.5 giorni (DS 6.8).

CARDIOPATIE VALVOLARI 31 pazienti sono stati sottoposti ad intervento sostitutivo e/o riparativo valvolare.

Rispettivamente 13 pazienti sono stati operati di sostituzione valvolare mitralica, associata in 5 casi a plastica tricuspidaica. Otto pa-

zienti sono stati sottoposti a sostituzione bi-valvolare mitro-aortica. In 9 casi la valvulopatia mitralica è stata corretta con un intervento riparativo. In totale sono state impiantate 8 valvole biologiche (5 in sede mitralica) e 22 valvole meccaniche di Sorin (17 in sede mitralica e 5 in sede aortica).

Il decorso post-chirurgico ha comportato lunghe degenze in rianimazione post-operatoria con tempi medi pari a 5.1 gg. Una ragazza affetta da valvulopatia mitro-aortica ha presentato un quadro di severa e refrattaria bassa portata, per cui in decima giornata di intervento è stata sottoposta ad intervento di Batista che ha consentito una dimissione dalla rianimazione in 30 gg dall'intervento.

La degenza media in reparto cardiochirurgico è stata pari a 18.0 giorni (DS 13.4 gg).

Risultati a distanza

In occasione delle missioni di screening abbiamo avuto la possibilità di sottoporre a visita cardiologica i soggetti operati e/o di ottenere informazioni sul loro stato di salute da medici locali.

CARDIOPATIE CONGENITE Nel follow-up medio di 32.3 mesi (DS 21.3 mesi) tutti i pazienti con cardiopatia congenita operati sono a tutt'oggi viventi, migliorati clinicamente e nel complesso in buone condizioni di compenso.

CARDIOPATIE VALVOLARI Il follow-up medio è pari a 49.2 mesi (DS 24.7 mesi) e la probabilità di sopravvivenza a 84 mesi è pari al 54% (figura 1).

Si osserva come a 48 e 60 mesi dall'intervento la sopravvivenza sia maggiore nei pazienti con protesi meccanica rispetto a quelli con protesi biologica anche se le differenze non raggiungono la significatività ($p = 0.39$) verosimilmente per l'esiguo numero dei pazienti (figura 2).

Otto pazienti sono deceduti nel loro paese di origine. Due di essi erano portatori di una doppia protesi di tipo biologico; 4 portatori di protesi meccanica in sede mitralica e in 2 pazienti il decesso è avvenuto dopo riparazione mitralica.

Circa le cause di morte, pur considerando le difficoltà nella raccolta di notizie attendibili, abbiamo dati sicuri per 4 pazienti: due deceduti per scompenso cardiaco (1 portatore di 2

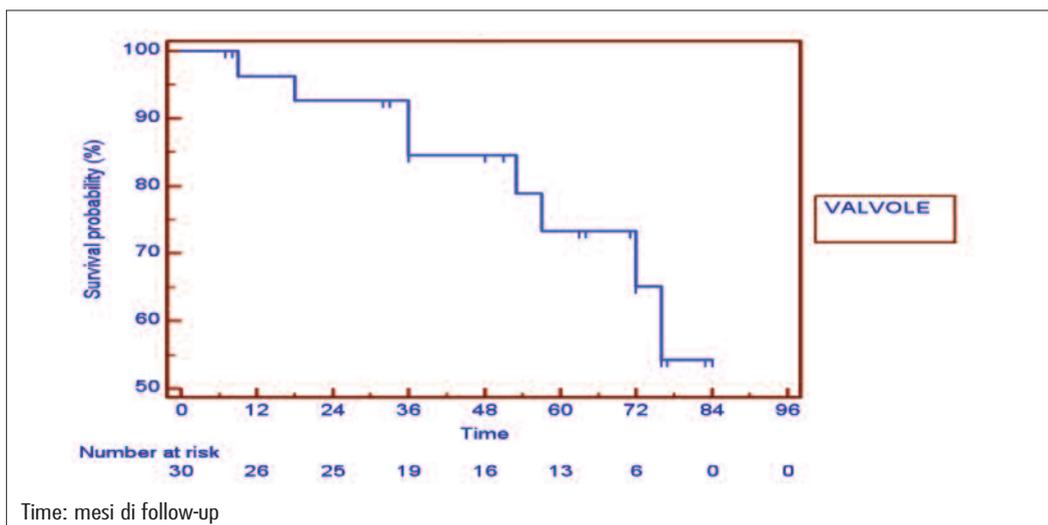


Figura 1 Curva di sopravvivenza dei pazienti operati per cardiopatia valvolare.

protesi biologiche in sede mitro-aortica ed 1 paziente sottoposto a riparazione valvolare mitralica con una significativa depressione della cinesi del ventricolo sinistro pre-operatoria). In altri due pazienti il decesso è attribuibile alla scoagulazione: in un caso per stroke intervenuto alla sospensione della terapia anticoagulante, per una contingente non disponibilità del farmaco, in un ragazzo di 18 anni portatore di 2

protesi biologiche mitro-aortiche; una bambina di 9 anni con una protesi meccanica mitralica ricoverata in ospedale è deceduta improvvisamente il giorno successivo al riscontro di valori di INR > 6.0 per una emorragia cerebrale.

A due pazienti sottoposti a impianto di valvole biologiche a distanza media rispettivamente di 42 e 41 mesi dall'intervento sono comparsi i segni clinici e strumentali di un si-

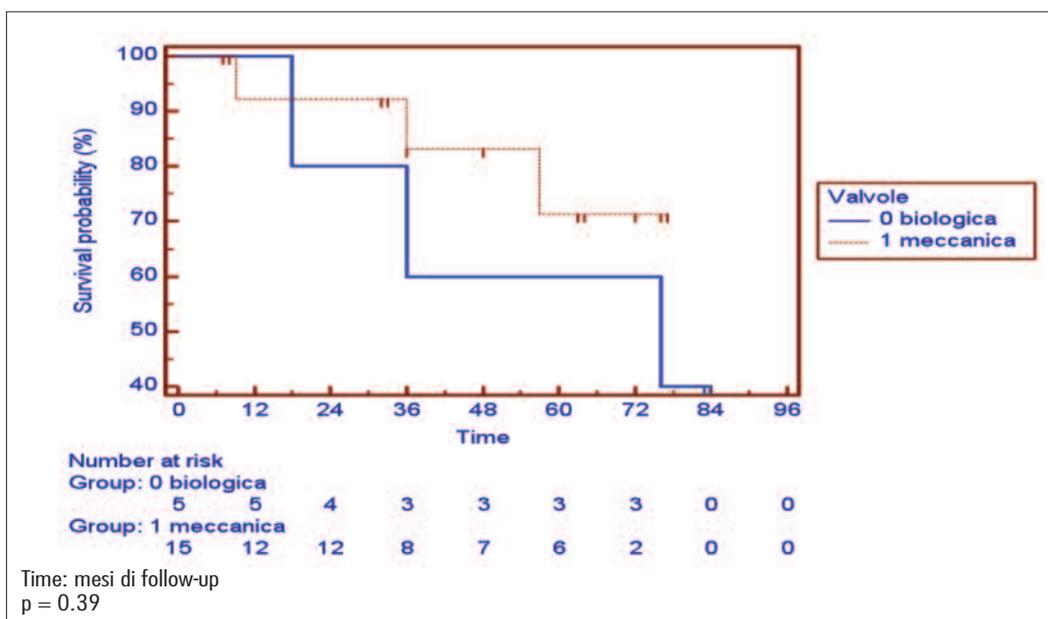


Figura 2 Curve di sopravvivenza dei pazienti operati per cardiopatia valvolare: confronto in relazione al tipo di protesi impiantata.

gnificativo deterioramento (insufficienza) della protesi, un caso dei quali è deceduto per scompenso cardiaco.

Tre pazienti sottoposti a plastica mitralica hanno sviluppato una severa insufficienza mitralica (associata in un caso ad insufficienza della valvola aortica) per cui sono andati incontro a sostituzione mitralica con protesi meccanica.

In più del 50% dei soggetti africani viene riferita dal medico curante una estrema difficoltà nella gestione del trattamento anticoagulante con un'ampia variabilità dei livelli di coagulazione con livelli di coagulazione sottoterapeutici che si alternano a valori di INR > 6 nonostante la dichiarata regolare assunzione di warfarin.

Il percorso riabilitativo

I pazienti dimessi dal reparto cardiocirurgico sono stati sottoposti presso la UO di Cardiologia Riabilitativa della Fondazione Don Gnocchi al controllo delle problematiche post chirurgiche, all'implementazione delle terapie (in particolare dell'insufficienza cardiaca). Alcuni pazienti sono stati sottoposti a sedute di training fisico giornaliero e istruiti (allorché presenti anche i familiari) sulla gestione della terapia anticoagulante. Il periodo medio di degenza in riabilitazione è stato di 21 giorni.

I pazienti albanesi al termine del ricovero in riabilitazione sono stati inviati nel paese di provenienza; in alcuni casi abbiamo assistito al dramma di famiglie che, dietro la patologia dei loro figli, intravedevano la possibilità di emigrazione in Italia, il che ha costituito un problema di notevole importanza per il proseguimento futuro del progetto. In questi casi la collaborazione della Polizia di Stato, del corpo dei Carabinieri, delle famiglie ospitanti e delle associazioni di volontariato ha consentito di risolvere queste problematiche "sociali" più che sanitarie.

I pazienti valvolari africani alla dimissione dalla degenza riabilitativa si sono dimostrati in netta ripresa soggettiva, con guarigione delle ferite sternali e/o toracotomiche, stabilmente in classe NYHA II e con un incremento medio del peso rispetto al pre-operatorio pari a 3 Kg.

Alla fine del periodo di riabilitazione i piccoli pazienti sono stati affidati temporanea-

mente per un periodo variabile tra i 2 e 3 mesi a famiglie conosciute in Fondazione; durante la giornata i pazienti venivano accompagnati presso la Fondazione Don Carlo Gnocchi, presi in carico dagli educatori dei Centri Diurni che hanno svolto attività di istruzione e li hanno seguiti nelle ore di ricreazione. In particolare le attività hanno previsto l'insegnamento quotidiano della nostra lingua, della lettura e della scrittura (circa 1 ora al giorno c/o la scuola del Nostro Istituto), l'esecuzione di piccoli lavori manuali di tipo artigianale e, nei più grandi, l'insegnamento dell'uso del computer. La grande predisposizione all'apprendimento delle lingue straniere dei soggetti africani di etnia Shona (la cui lingua foneticamente è peraltro simile alla nostra) ha fatto sì che al termine della permanenza in Italia la maggior parte di essi comprendesse e parlasse più che discretamente la nostra lingua.

Discussione

La casistica arruolata nello studio è costituita da cardiopatie congenite di provenienza pressoché esclusiva dall'Albania e da cardiopatie acquisite endocarditiche "reumatiche" provenienti dallo stato africano dello Zimbabwe. Solo due casi provengono dalla Sierra Leone.

Il nostro progetto consente alcune considerazioni sulle problematiche incontrate nella selezione del candidato ad intervento cardiocirurgico e sul decorso post-operatorio e sui risultati chirurgici.

Cardiopatie congenite

Sulla base della nostra pur limitata esperienza, le cardiopatie congenite semplici e/o moderatamente complesse così definite secondo la Task Force riunita nella 32esima Bethesda Conference e provenienti dai paesi a basso livello assistenziale, sono le più idonee ad essere selezionate per la correzione chirurgica¹. Infatti tutti i pazienti giunti all'intervento sono stati operati con successo e i risultati a distanza in un follow-up medio di 32.3 mesi sono eccellenti: tutti gli operati sono viventi e clinicamente migliorati. Le cardiopatie congenite più complesse non vengono normalmente diagnosticate e curate precocemente in tali paesi e conducono spesso a morte in tempi

brevi. Viceversa nei paesi avanzati dal punto di vista sanitario la diagnosi è precoce, a volte prenatale e la correzione chirurgica è tempestiva e salvavita.

Inoltre si deve considerare che le cardiopatie congenite più complesse quali il ventricolo unico, le trasposizioni dei grandi vasi, i difetti settali complessi una volta corrette richiedono controlli ripetuti in centri con competenze specialistiche di alto livello, con presidi diagnostici costosi (cateterismi cardiaci), spesso re-interventi e costi sanitari spesso non sostenibili. Nella nostra particolare esperienza abbiamo ottenuto eccellenti risultati anche su patologie complesse: sicuramente i buoni risultati conseguiti su questo tipo di popolazione proveniente dall'Albania sono attribuibili, oltre che all'esperienza cardiocirurgica del nostro Centro, alla specifica competenza dei medici locali che hanno precocemente diagnosticato, preselezionato e ripreso in cura anche i pazienti con cardiopatie complesse.

Cardiopatie valvolari

La malattia reumatica con il suo interessamento valvolare nelle sue forme più virulente costituisce una pandemia in Africa e nei paesi a basso livello assistenziale, differentemente da quanto si osserva nei paesi più sviluppati dove la malattia valvolare prevalente è di tipo degenerativo².

Le cardiopatie valvolari rappresentano pertanto le cardiopatie che si osservano più frequentemente nei paesi a basso livello di assistenza sanitaria (Africa, paesi dell'est europeo, estremo oriente) e vengono diagnosticate in presenza di severe cardiomegalie e di sintomi di insufficienza cardiaca particolarmente severi³. Della nostra casistica fanno parte patologie particolarmente gravi con imponenti cardiomegalie, epatomegalie e compromissioni generali croniche a prognosi infausta a breve termine. La classe NYHA avanzata, il rapporto cardiotoracico, le dilatazioni ventricolari, i segni di ipoevolutismo fisico indicano stadiazioni di malattia in cui la correzione cardiocirurgica è caratterizzata da mortalità elevata e necessita di lunga assistenza post-operatoria. La cura di tali soggetti pertanto è difficile ed onerosa dal punto di

vista economico ed organizzativo. La degenza ospedaliera media è stata infatti prolungata. L'intervento in questa tipologia di pazienti non estingue la necessità di cure e assistenza e un periodo di degenza riabilitativa è particolarmente opportuno per il controllo dei segni di insufficienza cardiaca, per il perfezionamento delle cure e per una incisiva azione di counselling; i pazienti rientrati nel paese di origine hanno solo scarse ed episodiche possibilità di controlli e di cure. Durante il ricovero presso la nostra struttura riabilitativa, il recupero funzionale è stato lento, con progressiva regressione dei segni di scompenso cardiaco ed incrementi significativi del peso corporeo (incremento medio 3.0 Kg).

Il tipo di intervento (riparazione o sostituzione valvolare), la protesi impiantata (meccanica o biologica) e la terapia anticoagulante costituiscono, in queste patologie, le problematiche più rilevanti.

Sono noti i vantaggi, in termini di mortalità, decorso a distanza e impatto sulla qualità della vita, della riparazione della valvola mitralica rispetto alla sua sostituzione; anche nelle forme su base "post endocarditica" è normale valutare sempre la possibilità di una riparazione⁴. Nei pazienti in cui la cardiomegalia e la dilatazione dell'anulus mitralico sono severi ed indiretta espressione di una severa alterazione anatomica della valvola, è assai ridotta la possibilità di ottenere una valida riparazione valvolare ed un decorso favorevole a lungo termine. In 3 degli 8 pazienti affetti da insufficienza mitralica severa e dilatazione delle camere cardiache operati di riparazione della valvola mitrale, la recidiva di una severa insufficienza mitralica con ipertensione polmonare ha costituito indicazione, dopo circa 1 anno, a reintervento di sostituzione valvolare. È logico ritenere che l'indicazione alla riparazione di una valvola mitralica con alterazioni endocarditiche debba pertanto essere limitata, nei soggetti con estrema cardiomegalia, ai casi in cui essa sia tecnicamente semplice e determini una correzione pressoché perfetta e definitiva.

Quando la riparazione non è possibile, l'intervento comporta la sostituzione valvolare e in questi casi la scelta del tipo di protesi è problematica. La protesi di tipo biologico, vantaggiosa in termini emodinamici, è destinata a de-

teriorarsi in tempi brevi (specialmente in sede mitralica) nel soggetto in età giovanile⁵, come è puntualmente avvenuto in 2 pazienti, e richiede un reintervento che non può essere sempre garantito in questo tipo di progetti i cui finanziamenti annuali sono condizionati dalle disponibilità economiche, dalle scelte politiche e di indirizzo degli organi erogatori che possono ovviamente cambiare.

Una corretta scoagulazione, indicata nei pazienti in cui si impiegano valvole meccaniche, è difficile da gestire in luoghi dove problemi logistici (abitazioni spesso in ambienti rurali poco medicalizzati), grandi distanze dai centri ospedalieri, scarsità di medici, costi economici, necessità di prelievi ripetuti in soggetti in età infantile e/o adolescenziale, stili di vita difficilmente modificabili, mancata disponibilità di farmaci, costituiscono spesso ostacoli oggettivi.

Una scorretta scoagulazione ha costituito il maggiore determinante della mortalità a distanza tra i pazienti; va sottolineato comunque che i risultati chirurgici non del tutto soddisfacenti sui nostri pazienti sono stati fortemente determinati anche dalla severità della malattia valvolare che nella maggior parte di essi configurava una prognosi naturale infausta a breve tempo. Nei paesi occidentali per contro l'indicazione chirurgica viene posta più precocemente ed in stadiazioni meno avanzate di cardiopatia ed i risultati chirurgici sono ovviamente più favorevoli e non comparabili. Due pazienti che, selezionati per l'intervento, hanno rifiutato di imbarcarsi in aereo per l'Italia e che non sono stati operati sono ad esempio deceduti nei 15 giorni successivi.

Un paziente operato di sostituzione mitralica ed aortica con valvole biologiche e in terapia anticoagulante per la presenza di fibrillazione atriale è deceduto a 36 mesi dall'intervento a seguito di un ictus cerebrale intervenuto dopo sospensione della terapia anticoagulante (per sopravvenute difficoltà logistiche ed economiche del paziente).

È interessante notare che le dosi settimanali di warfarin (indicizzate per Kg di peso corporeo), necessarie per ottenere valori di INR corretti, sono risultate più elevate nei bambini di etnia Shona rispetto alla norma⁶, espressione di resistenza al warfarin. Tale dato può impattare negativamente su di una corretta scoagula-

zione in soggetti in cui si sommano interferenze logistiche e dietetiche sfavorevoli (dieta ricca di vegetali, spesso non controllata, irregolare o carente).

Il problema della terapia anticoagulante è ancora amplificato nei paesi sottosviluppati nel soggetto femminile, spesso valorizzato anche in età adolescenziale, come avviene in diversi paesi africani tra cui lo Zimbabwe, solo in funzione della possibilità di procreazione e che subisce rapporti sessuali non protetti nell'ambito di una totale sudditanza al sesso maschile. Il posizionare una valvola meccanica che impone la scoagulazione indefinitamente compromette, di fatto, la possibilità di avere figli sani con accettabile sicurezza⁷; difficili se non impossibili da realizzare sono, infatti, gli shift terapeutici per ridurre il rischio di embriopatia da dicumarolici⁸. Nelle portatrici di protesi meccaniche scoagulate le misure contraccettive non sono spesso accettate dalla cultura locale; in questi casi ci siamo sforzati di informare le pazienti sui consistenti rischi cui andrebbero incontro in caso di gravidanza.

Il nostro indirizzo è stato comunque quello di privilegiare, nei casi in cui era ipotizzabile una corretta gestione della terapia anticoagulante, l'utilizzo, anche nei soggetti di sesso femminile, di valvole meccaniche, limitando l'utilizzo di protesi biologiche laddove era pressoché impossibile una scoagulazione controllata. È opportuno sottolineare comunque che in pazienti con severa malattia valvolare, cardiomegalia e/o aritmie atriali l'anticoagulante è indicato anche nei portatori di valvole biologiche e che in essi la sua sospensione può determinare eventi catastrofici come è avvenuto per un nostro ragazzo deceduto in quanto aveva sospeso, per un'improvvisa non disponibilità, il dicumarolico.

Di grande interesse è la segnalazione dei buoni risultati in termini di incidenza di eventi embolici e/o emorragici che si conseguono nei paesi a basso livello di assistenza sanitaria con la somministrazione di dosi fisse di warfarin (associate a dipiridamolo) versus dosi del farmaco aggiustate in base all'INR e/o, nei portatori di protesi meccanica tipo St. Jude, con livelli di scoagulazione più bassi (INR medio 1.88 ± 0.5) di quelli raccomandati dal-

le linee guida⁹⁻¹¹. Se confermate da ulteriori evidenze entrambe le strategie potrebbero ulteriormente supportare nei pazienti provenienti da aree a sottosviluppo socio-economico l'impiego di protesi di tipo meccanico.

Il progetto infine ha sicuramente determinato oltre che un miglioramento della spettanza di vita anche un arricchimento "culturale" dei pazienti che hanno avuto la possibilità di conoscere il nostro paese e le nostre usanze: un'esperienza importante per soggetti che vivono in ambienti rurali, spesso in condizioni di

estrema povertà o in contesti sociali e/o familiari difficili.

Ringraziamenti

Il progetto è stato reso possibile grazie al finanziamento della Regione Lombardia.

Un ringraziamento particolare all'Area Solidarietà Internazionale della Fondazione Don Carlo Gnocchi di Milano per il supporto logistico ed assistenziale fornito ai bambini ed alle loro famiglie.

BIBLIOGRAFIA

1. WEBB G, WILLIAMS R, ALPERT J et Al 32nd BETHESDA CONFERENCE: Care of the Adult with Congenital Heart Disease, Oct 2-3, 2000. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1161-1198
2. ESSOP MR, NKOMO VT: Rheumatic and Non-rheumatic Valvular Heart Disease. Epidemiology, Management and Prevention in Africa. *Circulation* 2005;112:3584-3591
3. McLAREN MJ, MARKOWITZ M, GERGER MA: Rheumatic heart disease in developing countries: the consequence of inadequate prevention. *Ann Intern Med* 1994;120:243-245
4. CHAUAUD S, FUZELLIER JF, BERREBI A, DELOCHE A, FABIANI JN, CARPENTIER A: Long-term (29 years) results of reconstructive surgery in rheumatic mitral regurgitation. *Circulation* 2001;104:I12-15
5. HAMMERMEISTER KE, SETHI GK, HENDERSON WG et Al: Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: Final Report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1152-2000
6. LINDER MK: Genetic mechanisms for hypersensitivity and resistance to the anticoagulant Warfarin. *Clinica Chimica Acta* 2001;308:9-15
7. MCINTYRE J, VAN GELDEREN C: Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy in patients with mechanical heart valve prostheses. *Am J Cardiol* 1989;63:1462-1465
8. OAKLEY CM: Anticoagulants in pregnancy. *Br Heart J* 1995;74:107-111
9. BUTCHART EG, LEWIS PA, GRUNKEMEIER GL, KULATILAKE N, BRECKENTIDGE IM: Low risk of thrombosis and serious embolic events despite low-intensity anticoagulation. Experience with 1.004 Medtronic Hall valves. *Circulation* 1988;78:I66-77
10. BUCHANAN-LEE B, LEVETAN BN, LOMBARD CJ, COMMERFORD PJ: Fixed-dose versus adjusted-dose warfarin in patients with prosthetic heart valves in a peri-urban impoverished population. *J Heart Valve Dis* 2002;11:583-593
11. KONTOZIS L, SKUDICKY D, HOPELY MJ, SARELI P: Long term follow-up of St. Jude medical prosthesis in young rheumatic population using low level warfarin anticoagulation: an analysis of the temporal distribution of the causes of death. *Am J Cardiol* 1998;81:736-739

L'ASSOCIAZIONE BAMBINI CARDIOPATICI NEL MONDO: ESPORTARE E RIPRODURRE NEL MONDO LA CARDIOCHIRURGIA PEDIATRICA

Alessandro Frigiola

Responsabile Cardiocirurgia I, Policlinico San Donato Milanese

Le cardiopatie congenite sono tra le malformazioni congenite più frequenti e costituiscono la prima causa di morte. Oggi nel mondo ci sono più di 5 milioni di bambini malati di cuore. Ogni anno ne nascono 1.000.000 di cui 800.000 non hanno speranza di vita perché nati in Paesi poveri, privi di medici e strutture ospedaliere adeguate.

Per questo nel 1993 nasce a Milano, dall'ispirazione e dalla volontà di un gruppo di medici e volontari italiani, guidati dal prof. Alessandro Frigiola (primario all'I.R.C.C.S. Policlinico San Donato) e dalla prof.ssa Silvia Cirri (responsabile della Terapia Intensiva all'Istituto Sant'Ambrogio), l'associazione senza scopo di lucro Bambini Cardiopatici nel Mondo.

L'associazione – laica e indipendente – si avvale della collaborazione volontaria di medici dei più importanti centri cardiocirurgici italiani e stranieri quali ad esempio il Gruppo Ospedaliero San Donato di Milano (spesso anche partner dei progetti dell'organizzazione), la Mayo Clinic di Rochester nel Minnesota, il Children Hospital Great Ormond Street di Londra, il Children Hospital di Ambrugo e l'Hôpital des Enfants Malades di Parigi.

Sono più di 150 i volontari – cardiologi, chirurghi, anestesisti, infermieri... – che ogni anno partono in missione nei Paesi in Via di Sviluppo per operare e salvare i bambini cardiopatici.

L'associazione, in partnership con altre importanti organizzazioni umanitarie, in accordo con i governi locali, è anche impegnata in progetti di cooperazione e sviluppo nei Paesi più poveri: da anni infatti è attiva nella costituzione di centri efficienti di cardiocirurgia pediatrica così da sviluppare un sistema sanitario locale moderno e abbattere gradualmente il tasso di mortalità infantile.

Scopi dell'associazione

Assistere i bambini affetti da cardiopatie congenite, senza alcun tipo di discriminazione di sesso, nazionalità, religione.

Effettuare missioni mediche all'estero, nei Paesi dove non esiste una struttura sanitaria adeguata.

Formare, attraverso borse di studio e training specialistici, i medici dei Paesi disagiati, cosicché possano diventare loro stessi promotori dello sviluppo sanitario locale.

Partecipare a progetti di costruzione di nuovi centri specializzati nel trattamento delle cardiopatie congenite.

Fornire apparecchiature e materiali tecnico-scientifici ad ospedali e centri sanitari specialistici dei Paesi più poveri.

I principali obiettivi raggiunti

- 3.500** diagnosi a bambini malati e relative cure;
- 1.393** interventi cardiocirurgici effettuati;
- 250** borse di studio assegnate a medici, tecnici e infermieri stranieri;
- 204** missioni operatorie;
- 61** corsi di formazione specialistici in Italia e nel Mondo;
- 8** posti letto completi per la Terapia Intensiva donati ai centri di Lima (Perù) e del Cairo (Egitto);
- 5** macchine eco-color Doppler;
- 2** Terapie Intensive pediatriche a Lima (Perù) e al Cairo (Egitto);
- 2** macchine per la circolazione extra-corporea;
- 3** centri cardiocirurgici: 2 in costruzione a Damasco (Siria) e Pristina (Kosovo) e 1 inaugurato il 19 novembre 2009 a Shisong (Camerun).

CARDIOPATIA ISCHEMICA DOPO EVENTO ACUTO E RIVASCULARIZZAZIONE: STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO

Kenneth Ducci, Simone Grotti, Paolo Angioli, Giovanni Falsini, Francesco Liistro, Leonardo Bolognese
UO Malattie Cardiovascolari, Ospedale S. Donato, Arezzo

Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di mortalità e morbilità nei paesi occidentali. Malgrado si sia osservata nell'ultimo decennio una riduzione dei decessi legata a più efficaci trattamenti medici e chirurgici, la mortalità e la morbilità sono in aumento nei paesi dell'Est Europa e dell'Africa per l'adozione di stili di vita tipici dei paesi industrializzati¹.

In Italia, la mortalità per cardiopatia ischemica rappresenta il 12% di tutte le morti (l'infarto acuto del miocardio l'8%) nella popolazione di età 35-74 anni ed è maggiore negli uomini rispetto alle donne. Dagli anni '80 a oggi, il tasso di mortalità è diminuito in maniera lenta e graduale in entrambi i sessi².

Le stime ISTAT³ più recenti indicano per il 2004 un tasso di mortalità per infarto del miocardio di 73 per 100.000 negli uomini e 49 per 100.000 nelle donne (tutte le fasce di età). Dai dati derivanti dal Registro Nazionale delle Malattie Cardiovascolari (RNMC)² si stima un tasso di attacco di eventi coronarici nella popolazione adulta (35-74 anni) di 33.9 per 10.000 negli uomini e 4.1 per 10.000 nelle donne. Da queste valutazioni, calibrate sulla popolazione italiana residente all'anno 2004, si può stimare che in 1 anno oltre 135.000 individui siano colpiti da un evento coronarico e che di questi 45.000 siano eventi fatali.

Nel paziente con sindrome coronarica acuta la stratificazione del rischio risulta essere un elemento cruciale nell'iter gestionale del paziente, stabilendo: scelta di livelli alternativi di cura ospedaliera, eventuale necessità di trasferimento in centri Hub, corretta allocazione delle risorse economiche disponibili per la cura, decisione sulla necessità di una strategia invasiva precoce.

Proprio in questa tipologia di pazienti la stratificazione del rischio è un processo dinamico che necessita conseguentemente di riva-

lutazioni successive. Per molti anni l'attenzione è stata concentrata prevalentemente sulla fase iniziale del decorso clinico della malattia, cioè sul periodo del ricovero ospedaliero; recentemente essa si è spostata con decisione verso un momento ancora più precoce, che corrisponde all'ingresso del paziente nel dipartimento di emergenza. È questa la fase in cui si prendono le decisioni fondamentali e in cui si tratta la complicità che ha determinato l'evento indice, cioè la trombosi coronarica; pertanto, questa è anche la fase in cui si procede alla prima stratificazione del rischio, in base alla quale si adottano i provvedimenti terapeutici immediati e spesso più significativi. In tale circostanza, l'obiettivo è migliorare la prognosi e l'evoluzione clinica, e il raggiungimento di questo risultato comporta anche una rigorosa pianificazione e un'appropriata distribuzione delle risorse. Tuttavia, il processo non si ferma a questo stadio. Il paziente dovrebbe essere stratificato nuovamente sia nelle 24-48 h successive sia in occasione della dimissione ospedaliera, per poi essere rivalutato ancora una volta circa 3-6 mesi dopo aver lasciato l'ospedale. Così facendo, non solo si aumentano al massimo le probabilità di ottenere un esito favorevole durante la degenza, ma si cerca anche di stabilizzare le condizioni cliniche il più a lungo possibile, in modo che il paziente non vada incontro ad ulteriori eventi acuti. È verosimile, infatti, che in una certa percentuale di casi, nonostante l'ottenimento di un beneficio immediato, i processi fisiopatologici responsabili dell'episodio ischemico continuino ad evolvere ed esponano il soggetto al pericolo di recidive. Un'accurata rivalutazione del rischio consentirebbe, dunque, di inquadrare correttamente il paziente anche nelle fasi successive, riducendo al minimo la probabilità di nuovi eventi avversi, anche in considerazione del fatto che talvolta i medici e i loro pazienti

ripongono una fiducia forse eccessiva nella stabilità degli effetti favorevoli delle procedure di rivascularizzazione meccanica.

Pertanto, strumenti semplici di stratificazione del rischio sono di aiuto non solo per il cardiologo, ma anche per il medico della Medicina d'urgenza e l'internista, anche al fine di fornire informazioni adeguate al paziente e ai suoi familiari. I fattori condizionanti la prognosi dei pazienti con Sindrome Coronarica Acuta (SCA) sono molteplici e largamente conosciuti.

L'analisi dei soggetti arruolati in diversi studi clinici e registri ha chiaramente dimostrato che il contributo delle singole variabili prognostiche nella definizione del rischio è variabile, ovvero il loro peso è differente in funzione dell'evento che è oggetto di predizione, quale ad esempio morte vs morte + re-infarto, e della popolazione studiata. Il fatto che ogni singola variabile abbia un valore indipendente nella stima del rischio ha fatto nascere l'idea che l'integrazione delle variabili con maggior peso prognostico possa essere uno strumento utile nelle mani del clinico per rendere oggettiva la stratificazione del rischio^{4,6}.

È evidente che, dal punto di vista speculativo, strategie terapeutiche basate sull'impiego selettivo delle risorse e sulla stratificazione prognostica precoce hanno tante più possibilità di determinare un vantaggio di outcome quanto più la prognosi delle SCA risulta diversificata. L'individuazione di sottogruppi in cui è concentrato il rischio rappresenta, quindi, una premessa fondamentale di queste strategie terapeutiche attraverso tutto lo spettro delle SCA.

Il soggetto anziano

È universalmente riconosciuto che l'età rappresenta la variabile con maggiore peso prognostico nell'ambito dello spettro delle SCA. La sua importanza, sottolineata da studi storici sulla ripercussione farmacologica, è da sempre stata messa in evidenza negli studi sullo STEMI, mentre nel campo delle SCA senza soprallivellamento del tratto ST (SCA-NSTEMI) emerge con apparente minor impatto, sia per la preselezione dei pazienti ammessi nei trial, sia per il breve termine del follow-up di studi che erano indirizzati prioritariamente a dimostrare il vantaggio di trattamenti farmacologici o meccanici. I risultati del registro PRAIS-

UK⁷, che segnalano una mortalità del 41% a 4 anni dall'esordio clinico nei pazienti con più di 70 anni di età, mostrano invece che, anche in questo contesto clinico, nel mondo reale il significato prognostico dell'età è rilevante. Tuttavia, nonostante il riconoscimento del forte impatto prognostico della variabile età, esiste un paradosso sul trattamento in base al rischio, essendo proporzionalmente meno utilizzate le procedure di angioplastica come pure i trattamenti di prevenzione secondaria nei pazienti anziani rispetto ai pazienti più giovani a basso profilo di rischio⁸. L'aumento di mortalità e morbilità nei pazienti anziani è parzialmente spiegato dalla concomitante presenza di comorbilità e di alterazioni a carico dell'apparato cardiovascolare, polmonare e renale legate all'invecchiamento. Spesso in tali pazienti non viene riconosciuta una insufficienza renale cronica di base in quanto generalmente ci si limita alla mera valutazione della creatinina plasmatica, non prendendo in considerazione la velocità di filtrazione glomerulare che lentamente ma progressivamente si riduce con l'età, e ciò può in parte spiegare i possibili effetti collaterali della terapia farmacologica più frequenti in questi pazienti. In una recente review di Shanmugasundaram⁹ sul trattamento farmacologico delle SCA si evidenzia un sostanziale beneficio del trattamento farmacologico e invasivo nei pazienti anziani, anche se tali trattamenti vengono impiegati meno frequentemente in questo sottogruppo di pazienti nella pratica clinica.

La disfunzione ventricolare sinistra e le aritmie ventricolari

L'insufficienza cardiaca nelle sue diverse forme costituisce da sempre la complicanza più frequente dell'infarto miocardico acuto fin dall'esordio della malattia e frequentemente si riscontra anche nelle SCA senza soprallivellamento del tratto ST: dalla compromissione contrattile asintomatica allo scompenso congestizio, dall'edema polmonare acuto allo shock cardiogeno. Infatti, la classe Killip¹⁰, che stratifica l'entità dello scompenso cardiaco, risulta essere uno degli indicatori più potenti del rischio intra-ospedaliero come evidenziato da Geare et Al nei pazienti con STEMI trattati con angioplastica primaria, che ha documentato una mortalità a

6 mesi del 4%, 10% e 28% nelle classi Killip I, II e III¹¹ rispettivamente. Nelle casistiche storiche la frequenza delle forme più gravi di insufficienza cardiaca prima della dimissione oscillava tra il 30% e il 40%¹⁰. Nello studio GISSI-3¹² poco meno del 30% dei soggetti colpiti da infarto miocardico acuto presentava all'ingresso in ospedale una classe Killip >1. Nello studio BLITZ¹³ tale prevalenza è pari al 20%. Nell'IN-ACS Outcome la frazione d'eiezione media dei pazienti con STEMI è risultata pari al $48 \pm 10\%$, con il 28,7% dei pazienti con frazione d'eiezione inferiore al 40%, e la percentuale di ricovero per scompenso cardiaco del 3,4% (3,2% nei pazienti con STEMI)¹⁴. Anche l'incidenza di morte improvvisa, pur presentando il picco entro il primo mese, si correla in modo inverso alla frazione di eiezione, essendo massima nei pazienti con FE <30%, come dimostrato nello studio VALIANT¹⁵.

La compromissione della funzione contrattile è presente in oltre il 70% dei pazienti con manifestazioni cliniche di insufficienza cardiaca, come confermato dalle casistiche più recenti. Viene inoltre segnalato che il peptide natriuretico cerebrale è elevato nei soggetti con infarto miocardico acuto¹⁶ anche in assenza di evidente insufficienza ventricolare sinistra e si associa con una prognosi peggiore¹⁷.

Va inoltre sottolineata la possibile dinamicità dell'insorgenza della disfunzione ventricolare sinistra legata al rimodellamento ventricolare. Tale fenomeno dinamico richiede un'attenta valutazione ecocardiografica seriata per cogliere in anticipo i primi segni di rimodellamento in modo da poter implementare la terapia farmacologica atta a contrastarlo. La presenza di disfunzione microvascolare nei pazienti trattati con angioplastica primaria è un fattore predittivo indipendente di un progressivo rimodellamento ventricolare sinistro nel tempo (fino a 6 mesi) di eventi nel follow-up¹⁸. Anche la presenza di un pattern mitralico restrittivo sembra essere uno dei più importanti fattori predittivi di rimodellamento ventricolare sinistro. Infatti, nel sottostudio ecocardiografico del GISSI-3 si evidenziava come la presenza di un Deceleration Time (DT) inferiore a 130 msec alla dimissione si correlasse con un significativo incremento dei volumi telediastolici ed una riduzione della frazione d'eiezione al follow-up¹⁹.

Appare quindi evidente la necessità di mettere in atto tempestivamente misure terapeutiche in grado di arrestare o stabilizzare il livello di disfunzione ventricolare sinistra anche nell'infarto ripperfuso con successo. Numerosi studi, a partire dalla seconda metà degli anni '80, sono stati pertanto rivolti a valutare gli effetti sulla prognosi dei farmaci ad azione vasodilatatoria, o in grado di interferire con il sistema renina-angiotensina (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e sartani) e con il sistema adrenergico (beta-bloccanti)²⁰.

Fra gli eventi avversi che maggiormente condizionano la prognosi nell'IMA e sono legati spesso alla presenza di disfunzione ventricolare sinistra, la morte improvvisa è sicuramente uno dei più importanti. Per la prevenzione primaria i dati disponibili sono abbastanza solidi, tanto che le linee guida ESC²¹ raccomandano, con classe di raccomandazione I e livello di evidenza A, l'impianto del defibrillatore nei pazienti sopravvissuti ad IMA, ed almeno 40 giorni dall'evento indice, con frazione d'eiezione minore o uguale al 30-40% e classe NYHA > II o III; la classe di raccomandazione diventa II e il livello di evidenza B nei pazienti con frazione d'eiezione minore del 30-35% e classe NYHA I²²⁻²⁵.

Un problema invece non risolto è quello della prevenzione della morte improvvisa nei primi giorni successivi all'infarto miocardico. Se la mortalità cardiaca generale riferita nel primo mese dopo l'episodio acuto varia dal 3% al 9%, quella per morte improvvisa è dell'1-4% con picco di frequenza proprio nel primo mese, come dimostrato nello studio VALIANT¹⁵. La sostanziale inefficacia dell'impiego liberale del defibrillatore in fase acuta dipende anche dal fatto che la morte improvvisa, in questa finestra temporale, è generalmente preceduta dalla comparsa di re-infarto o dallo scompenso cardiaco, contrariamente a quanto si osserva nelle fasi tardive in cui nella genesi della morte improvvisa gioca un ruolo importante il rimodellamento geometrico del cuore e la conseguente comparsa di substrati aritmogeni potenzialmente letali. Pertanto, il defibrillatore impiantabile non sembra una soluzione da estendere alla prima fase del post-infarto, se non in casi molto selezionati.

Infine, numerosi studi sottolineano l'importanza prognostica del salvataggio miocardico e

della conseguente riduzione dell'insufficienza ventricolare sinistra e dell'ischemia residua nei pazienti sopravvissuti ad un evento coronarico acuto²⁶.

La malattia multivasale

L'elevata incidenza di sequele ischemiche dopo il primo episodio acuto è ben nota da anni: dal Framingham Heart Study risulta che 1 paziente su 4 ha una recidiva di infarto miocardico acuto nei 10 anni successivi²⁷. Il significato prognostico negativo del re-infarto è universalmente riconosciuto²⁸. Il GISSI-1²⁶ e l'ISIS-2²⁹, i primi due trial sul trattamento fibrinolitico, documentarono per primi che dopo riperfusione farmacologica la recidiva di infarto intra-ospedaliero ad un anno di distanza risultava raddoppiata rispetto ai controlli. Nel GISSI-1 la recidiva di infarto a 1 anno era complessivamente del 7.6% (4.0% intra-ospedaliera) nei soggetti trattati con streptochinasi e del 4.6% (2.1% intra-ospedaliera) nei controlli. L'ISIS-2 però, grazie al suo disegno fattoriale, ha ben documentato anche come l'aggiunta al fibrinolitico di farmaci antiaggreganti (aspirina) consentisse di controllare l'eccesso di recidive infartuali. L'incidenza di angina post-infartuale precoce era mediamente del 14.19%, mentre a 1 anno era del 25.6%. L'avvento delle tecniche di riperfusione meccanica ha ridotto significativamente l'incidenza di complicanze ischemiche. Infatti, nello studio PAMI²⁹ complessivamente gli episodi di ischemia ricorrente a breve termine furono più frequenti dopo trattamento con alteplase rispetto a quello con angioplastica primaria (28 vs 10.3%). Dallo studio EPIC³⁰ emerge poi l'informazione che i pazienti con sindrome coronarica acuta trattati con abciximab prima dell'angioplastica hanno un minor numero di eventi coronarici successivamente nel follow-up. Nell'IN-ACS Outcome l'incidenza di re-infarto a 30 giorni complessivamente è stata del 2.6% (2.3% nei pz con STEMI) e del 5.3% ad un anno (5.4% nei pz con STEMI)¹⁴.

Un ulteriore vantaggio dell'angioplastica primaria nei confronti della fibrinolisi è quello di coniugare in una singola procedura sia il trattamento riperfusivo sia la stratificazione prognostica, grazie alle informazioni, prontamente disponibili, sulla diffusione della malattia aterosclerotica coronarica.

Nei pazienti sottoposti ad angioplastica primaria, la presenza di malattia multivasale è frequente, pari al 45.3-61.7% nei pazienti arruolati nei registri^{31,32} e al 48.8% nei pazienti arruolati nello studio randomizzato CADILLAC³³. In quest'ultimo studio si è osservata una correlazione significativa fra la mortalità a 1 anno e l'estensione della coronaropatia: 3.2%, 4.4% e 7.8% rispettivamente in pazienti con malattia mono-, bi- o trivasale. Nell'analisi multivariata, la presenza della malattia trivasale risultava la sola variabile indipendente predittiva di morte (hazard ratio 2.9, $p=0.009$) e morte + infarto (hazard ratio 1.88, $p=0.03$). Anche nel registro spagnolo di Corpus et Al³² la mortalità era significativamente più alta in presenza di malattia multivasale, già a 30 giorni (12 vs 6%, $p=0.003$), generando l'ipotesi che una rivascolarizzazione precoce possa essere utile nel migliorare la sopravvivenza in tali soggetti.

Nello studio di van der Schaaf³⁴ su 1.417 pazienti consecutivi con STEMI, suddivisi in base alla presenza di malattia coronarica mono- o multivasale, quest'ultima risultava essere predittore indipendente di mortalità ma quando nell'analisi multivariata veniva inclusa l'eventuale presenza o meno di una occlusione cronica quest'ultima risultava essere un forte predittore indipendente di mortalità, mentre la patologia multivasale risultava di per sé non più significativa. Hannan et Al hanno recentemente presentato la propria casistica di 3.521 pazienti multivasali in cui nell'87,5% dei pazienti era stata trattata solo l'arteria culprit durante angioplastica primaria, mentre in soli 259 pazienti era stata eseguita una rivascolarizzazione completa differita durante la degenza e in 538 entro 60 giorni dall'angioplastica primaria. I pazienti in cui veniva eseguita la rivascolarizzazione della sola lesione colpevole durante angioplastica primaria presentava una mortalità intra-ospedaliera significativamente più bassa rispetto ai pazienti che eseguivano una rivascolarizzazione multivasale durante l'angioplastica primaria (0.9% vs 2.4%; $p=0.04$), mentre i pazienti che eseguivano una rivascolarizzazione completa non al momento dell'angioplastica primaria, ma comunque entro 60 giorni, presentavano una mortalità a 12 mesi inferiore rispetto ai pazienti in cui veniva trattata solo l'arteria colpevole dell'infarto (1.3% vs 3.3%; $p=0.04$)³⁵.

Al momento attuale esistono assai pochi studi randomizzati di confronto fra il trattamento della sola arteria responsabile dell'infarto e la rivascolarizzazione completa, in corso di angioplastica primaria.

Lo studio HELP AMI³⁶ di piccole dimensioni ha arruolato 69 pazienti, non dimostrando nessun beneficio derivante da una strategia di rivascolarizzazione completa. Al contrario Politi et Al³⁷ hanno recentemente pubblicato i risultati di uno studio in cui 214 pazienti venivano randomizzati al trattamento della sola lesione colpevole; rivascolarizzazione completa durante angioplastica primaria o rivascolarizzazione completa differita. I pazienti trattati con rivascolarizzazione completa differita e quelli che eseguivano una rivascolarizzazione completa durante angioplastica primaria presentavano rispettivamente una riduzione dei MACE del 63% e del 60% rispetto ai pazienti in cui veniva trattata esclusivamente l'arteria colpevole dell'infarto.

I risultati degli studi osservazionali su casistiche adeguate sono controversi. Alcuni non hanno dimostrato benefici di una strategia di rivascolarizzazione multivasale, sia durante sia dopo angioplastica primaria^{32,38}, rispetto al solo trattamento della lesione responsabile dell'infarto; altri affermano il contrario³⁹ dopo aver riscontrato una mortalità ospedaliera significativamente minore in pazienti sottoposti ad angioplastica multivasale, anche dopo correzione per le caratteristiche basali (odds ratio 0.27, intervallo di confidenza 0.08-0.9, $p=0.03$). In questi studi la scelta di eseguire un'angioplastica mono- o multivasale era a discrezione degli operatori, senza che vi fosse una metodologia univoca nella selezione dei pazienti per una strategia piuttosto che l'altra. Ad eccezione, quindi, dello shock cardiogeno, in cui anche le linee guida dell'ESC²¹ consigliano un trattamento esteso a tutti i vasi con lesioni significative, il trattamento di vasi diversi da quello colpevole in fase acuta non è raccomandato. Infine va comunque sottolineato come i risultati di maggior importanza non tanto la percentuale di stenosi angiografica presente nel vaso coronarico quanto il suo significato funzionale nel determinare ischemia miocardica come dimostrato ad esempio nello SWISSI II trial⁴⁰, in cui 201 pazienti con ischemia miocardica silente in pregresso infarto miocardico

acuto venivano randomizzati a terapia medica ottimale o rivascolarizzazione percutanea. Al follow-up di 10 anni si osservava un significativo aumento dei MACE nel gruppo trattato farmacologicamente e prevalentemente legato ad un minor numero di eventi ischemici. Inoltre, mentre nei pazienti trattati con angioplastica percutanea la frazione d'iezione non si modificava al follow-up, nei pazienti trattati con terapia medica ottimale risultava significativamente ridotta.

Il diabete mellito

Il diabete mellito si va configurando come un'autentica epidemia e uno dei problemi sanitari più rilevanti del nostro tempo. La sua incidenza infatti appare in progressivo aumento negli ultimi anni, in conseguenza del miglioramento delle condizioni di vita dei paesi occidentali, dell'ipernutrizione, della limitazione dell'attività fisica e della maggiore ricorrenza di obesità⁴¹⁻⁴⁴. Nel 1997 fu stimato che 117 milioni di persone fossero affette da diabete mellito^{41, 42} e le previsioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ipotizzano un raddoppio di questo numero nei prossimi 20 anni⁴². Un elemento che contribuisce significativamente all'elevata morbilità e mortalità cardiovascolare in questi pazienti è rappresentato dallo sviluppo prematuro delle complicanze aterosclerotiche dei vasi coronarici⁴⁵. Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, che costituiscono il 90% circa di tutti i soggetti diabetici, le morti per cause cardiovascolari costituiscono circa il 50% delle cause di decesso e il 75% di esse è attribuibile a una cardiopatia ischemica. Nei recenti registri internazionali è descritta una prevalenza di diabete nei pazienti affetti da sindrome coronarica acuta (SCA) che si aggira intorno al 30%^{46,47}. I pazienti diabetici con SCA sono infatti ad alto rischio di eventi cardiaci a breve e lungo termine, come hanno inequivocabilmente dimostrato i dati ottenuti nell'ambito dello studio GUSTO-IIb. Ciò è particolarmente vero nel caso dei soggetti con SCA-NSTE, che vedono il loro rischio di morte aumentato di 2 volte e quello di re-infarto di 1.75 volte⁴⁸ mentre, come osservato nell'Euro Heart survey, risultavano a maggior rischio le donne con diabete mellito⁴⁹. Questo aumento del rischio non si limita solo alla fase

ospedaliera ma si mantiene anche nel lungo termine come evidenziato nello studio OASIS⁵⁰. L'altro aspetto da sottolineare è che spesso la diagnosi di diabete o intolleranza glucidica viene fatta proprio durante il ricovero per sindrome coronarica acuta, come dimostrato nell'Euro Heart Survey dove la percentuale di pazienti con sindrome coronarica acuta con primo riscontro di intolleranza glucidica o di diabete mellito era rispettivamente del 36% e del 22%⁵¹ ed il rischio di eventi aumenta non solo nel diabete franco ma anche nell'intolleranza glucidica proprio nei pazienti con sindrome coronarica acuta⁵².

Nonostante l'evidenza dei dati sull'utilità di strategie terapeutiche intensive e aggressive nei pazienti diabetici con SCA, le raccomandazioni presenti nelle numerose linee guida a tal proposito vengono di fatto rispettate in una percentuale relativamente modesta di casi. Così, infatti, dallo studio osservazionale BLITZ-2⁵³ emerge che soltanto una quota minoritaria di diabetici ricoverati nelle unità di terapia intensiva coronarica italiane per SCA-NSTEMI riceve un trattamento ottimale: solo il 58% viene sottoposto a coronarografia, il 29% a rivascolarizzazione miocardica e il 48% a trattamento con inibitori delle GPIIb/IIIa. Un comportamento analogo traspare in paesi economicamente più avanzati del nostro. Nel registro statunitense CRUSADE, che arruola pazienti con SCA-NSTEMI, si evidenzia un atteggiamento discriminatorio nei confronti dei diabetici, che meno frequentemente vengono sottoposti a coronarografia entro 48 h (39% vs 49%), ad angioplastica precoce (20% vs 30%) e a trattamento con inibitori delle GPIIb/IIIa nelle prime 24 h dal ricovero (39% vs 49%) rispetto ai non diabetici⁴⁷. Dati tra l'altro confermati anche dall'NRMI su oltre 60.000 pazienti americani⁵⁴, e nel registro svedese RIKS-HIA, dove i pazienti con diabete mellito erano quelli che significativamente ricevevano minor terapia ripercussiva, eparine, statine o rivascolarizzazione, ma che allo stesso tempo erano quelli che dimostravano una notevole riduzione della mortalità proprio quando si adottavano tali strategie⁵⁵.

Queste osservazioni sottolineano gli ampi margini di miglioramento tuttora presenti nei livelli assistenziali in questa popolazione di pazienti a rischio molto alto, ed il progressivo recepimento da parte della comunità cardiologi-

ca dei messaggi contenuti nelle linee guida porterà, come auspicabile, a diffondere la consapevolezza della necessità inderogabile dell'attuazione di strategie terapeutiche appropriate in questa popolazione.

L'importanza della continuità assistenziale

Le attuali linee guida ESC sullo STEMI forniscono raccomandazioni che non riguardano esclusivamente l'evento acuto, ma che sono indirizzate alla prevenzione secondaria, ed atte quindi a garantire la continuità del processo assistenziale.

La prevenzione secondaria idealmente inizia già durante il ricovero indice, momento in cui un adeguato trattamento farmacologico dovrebbe essere impostato. Viene raccomandata una terapia di combinazione che comprende principalmente quattro classi di farmaci: agenti antiaggreganti, beta-bloccanti, ACE-inibitori e statine. L'importanza dell'implementazione di una tale strategia è duplice: da un lato è possibile un'attenta titolazione dei vari farmaci in ambiente protetto, dall'altro questo atteggiamento favorisce una migliore aderenza del paziente. Infatti, malgrado le numerose evidenze che dimostrano l'impatto a lungo termine su mortalità e morbilità, attualmente i trattamenti farmacologici disponibili vengono utilizzati in percentuali variabili. Nello studio Healthwise II⁵⁶, condotto su oltre 12.000 pazienti affetti da cardiopatia ischemica, l'utilizzo in prevenzione secondaria di aspirina, beta-bloccanti, ACE-inibitori e statine era rispettivamente del 78%, 40%, 27% e 49%, mentre un adeguato controllo dei valori pressori e dei livelli di colesterolemia veniva raggiunto solo nel 41% e nel 51% dei soggetti. Risultati simili sono stati documentati nello studio Euro-Aspire II⁵⁷, in cui l'ottenimento di livelli target di pressione arteriosa e colesterolo era del 50% e 42% rispettivamente.

Iniziare un corretto trattamento intra-ospedaliero acquisisce perciò un'importanza fondamentale, condizionando sia l'aderenza alle linee guida che la compliance del paziente, che è particolarmente ricettivo e attento durante la degenza alle indicazioni del medico. Un'analisi retrospettiva su 2.126 individui sottoposti a PCI ha infatti mostrato come nel 77% di colo-

ro che iniziavano il trattamento con una statina durante il ricovero, tale farmaco continuasse ad essere assunto a 6 mesi dalla dimissione, mentre questo avveniva solo nel 25% dei pazienti dimessi senza terapia ipolipemizzante⁵⁸. Risultati analoghi sono stati riportati a breve termine per beta-bloccanti ed ACE-inibitori⁵⁹ in un'analisi retrospettiva su 55.315 pazienti con STEMI. In tale analisi veniva inoltre sottolineato come i medici ospedalieri prescrivessero con maggiore facilità rispetto ai medici di medicina generale beta-bloccanti (84.4% vs 15.1% a 30 giorni), ACE-inibitori (77.9% vs 21.5% a 30 giorni) e statine (72.1% vs 27.2% a 180 giorni), motivo in più per iniziare il trattamento durante il ricovero.

In questo scenario, l'utilizzo di strumenti standardizzati cartacei o elettronici può essere un valido aiuto sia durante il ricovero sia al momento della dimissione ospedaliera. Lo studio randomizzato Cardiac Hospitalization Atherosclerosis Management Program (CHAMP)⁶⁰, disegnato con il fine di promuovere una corretta prevenzione secondaria mediante l'utilizzo di materiale informativo per pazienti e medici, moduli prestampati per il ricovero e per il tracciamento delle percentuali di aderenza alla terapia nel tempo, check-list da compilare al momento della dimissione, e infine counseling su dieta e fumo, ha mostrato significativi risultati in termini di aderenza alla terapia sia alla dimissione sia a distanza di un anno (percentuali di aderenza in pazienti sottoposti e non al programma CHAMP alla dimissione e ad un anno: Aspirina 92% vs 78% e 94% vs 68%; beta-bloccanti 61% vs 12% e 57% vs 18%; ACE-inibitori 56% vs 4% e 48% vs 16%; statine 86% vs 6% e 91% vs 10%). Risultati simili sono stati ottenuti dal Guidelines Applied in Practice (GAP)⁶¹ promosso dall'ACC, e dal Get with the guidelines for cardiovascular secondary prevention (GWTG)⁶² che faceva uso di moduli standardizzati web-based da compilare a cura del medico al momento della dimissione.

Nell'ottica di fornire al paziente un'adeguata continuità assistenziale è opportuno inoltre creare un'integrazione tra le varie figure professionali coinvolte, per la definizione di percorsi assistenziali che tengano conto dell'espressione dei bisogni della comunità. Il coinvolgimento di figure non mediche, come l'infermiere professionale o il farmacista, che condividono con il medico la responsabilità nella somministrazione delle cure, può solo migliorare la qualità assistenziale. Personale infermieristico opportunamente formato è in grado di partecipare al processo di educazione del paziente, guidandolo nella conoscenza dei trattamenti medici, e di fornire un'adeguata assistenza finalizzata alla prevenzione secondaria⁶³. D'altro canto, la figura del farmacista partecipa al processo di qualità monitorando eventuali controindicazioni all'utilizzo dei vari trattamenti e le interazioni farmaco-farmaco, mostrando dati significativi in termini di riduzione degli eventi avversi⁶⁴ e di appropriatezza e compliance alla terapia⁶⁵, quando tale figura prende parte ai processi assistenziali nell'ambito di un approccio multidisciplinare.

Conclusioni

Trattare una sindrome coronarica acuta senza garantire un adeguato programma di prevenzione secondaria è come affrontare le rapide di un fiume senza una scialuppa di salvataggio⁶⁶. L'intervento più semplice ed efficace in tale senso è rappresentato dalla compilazione e dalla consapevole lettura di una lettera di dimissione sufficientemente chiara, che esponga in maniera precisa e puntuale i vari punti critici nella gestione successiva alla dimissione, evidenziando i punti di maggior criticità del paziente. In questo modo i pazienti saranno diversificati in base alle proprie caratteristiche peculiari così da poter attuare una terapia ed un follow-up diversificato, poiché i pazienti con sindrome coronarica acuta non sono assolutamente tutti uguali.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization: The World Health Report 1997: conquering suffering, enriching humanity. 1997;39
2. <http://www.cuore.iss.it>
3. (ISTAT) INdS: Stime della Mortalità per causa nelle regioni italiane http://www.istat.it/dati/dataset/20060918_00. 2006
4. ALPERT JS, THYGESEN K, ANTMAN E, BASSAND JP: Myocardial infarction redefined-a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(3):959-969
5. Myocardial infarction redefined-a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21(18):1502-1513
6. THYGESEN K, ALPERT JS, WHITE HD: Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28(20):2525-2538
7. COLLINSON J, BAKHAI A, FLATHER MD, FOX KA: The management and investigation of elderly patients with acute coronary syndromes without ST elevation: an evidence-based approach? Results of the Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the United Kingdom (PRAIS-UK). *Age Ageing* 2005;34(1):61-66
8. KO DT, MAMDANI M, ALTER DA: Lipid-lowering therapy with statins in high-risk elderly patients: the treatment-risk paradox. *JAMA* 2004;291(15):1864-1870
9. SHANMUGASUNDARAM M, ALPERT JS: Acute coronary syndrome in the elderly. *Clin Cardiol* 2009;32(11):608-613
10. MAURI F, DE BIASE AM, FRANZOSI MG, PAMPALONA S, FORESTI A, GASPARINI M [The Italian Group for the Study of Streptokinase in Myocardial Infarct: Analysis of intrahospital causes of death]. *G Ital Cardiol* 1987;17(1):37-44
11. DEGEARE VS, BOURA JA, GRINES LL, O'NEILL WW, GRINES CL: Predictive value of the Killip classification in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2001;87(9):1035-1038
12. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 1994;343(8906):1115-1122
13. DI CHIARA A, CHIARELLA F, SAVONITTO S, LUCCI D, BOLOGNESE L, DE SERVI S, GRECO C, BOC-CANELLI A, ZONZIN P, COCCOLINI S, MAGGIONI AP: Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network: the BLITZ study. *Eur Heart J* 2003;24(18):1616-1629
14. PEDONE C, DI PASQUALE G, GRECO C, GONZINI L, MAGGIONI AP, PAVESI PC, SABINI A, BOC-CANELLI A: Prescription at discharge of recommended treatments for secondary prevention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction according to reperfusion strategies. Results from the IN-ACS outcome study. *Acute Card Care* 2009;11(4):222-228
15. SOLOMON SD, ZELENKOFKSKE S, McMURRAY JJ, FINN PV, VELAZQUEZ E, ERTL G, HARSANYI A, ROULEAU JL, MAGGIONI A, KOBER L, WHITE H, VAN DE WERF F, PIEPER K, CALIFF RM, PFEFFER MA: Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med* 2005;352(25):2581-2588
16. MORITA E, YASUE H, YOSHIMURA M, OGAWA H, JOUGASAKI M, MATSUMURA T, MUKOYAMA M, NAKAO K: Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993;88(1):82-91
17. GRABOWSKI M, FILIPIAK KJ, MALEK LA, KARPINSKI G, HUCZEK Z, STOLARZ P, SPIEWAK M, KOCHMAN J, RUDOWSKI R, OPOLSKI G: Admission B-type natriuretic peptide assessment improves early risk stratification by Killip classes and TIMI risk score in patients with acute ST elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Int J Cardiol* 2007;115(3):386-390
18. BOLOGNESE L, CARRABBA N, PARODI G, SANTORO GM, BUONAMICI P, CERISANO G, ANTONIUCCI D: Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodeling and long-term clinical outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109(9):1121-1126
19. TEMPORELLI PL, GIANNUZZI P, NICOLOSI GL, LATINI R, FRANZOSI MG, GENTILE F, TAVAZZI L, MAGGIONI AP: Doppler-derived mitral deceleration time as a strong prognostic marker of left ventricular remodeling and survival after acute myocardial infarction: results of the GISSI-3 echo substudy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(9):1646-1653
20. HENNEKENS CH, ALBERT CM, GODFRIED SL, GAZIANO JM, BURING JE: Adjunctive drug therapy of acute myocardial infarction--evidence from clinical trials. *N Engl J Med* 1996;335(22):1660-1667
21. VAN DE WERF F, BAX J, BETRIU A et Al: Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of

- the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29(23):2909-2945
22. BARDY GH, LEE KL, MARK DB, POOLE JE, PACKER DL, BOINEAU R, DOMANSKI M, TROUTMAN C, ANDERSON J, JOHNSON G, McNULTY SE, CLAPP-CHANNING N, DAVIDSON-RAY LD, FRAULO ES, FISHBEIN DP, LUCERI RM, IP JH: Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352(3):225-237
 23. CLELAND JG, GHOSH J, FREEMANTLE N, KAYE GC, NASIR M, CLARK AL, COLETTA AP: Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;6(4):501-508
 24. MOSS AJ, ZAREBA W, HALL WJ, KLEIN H, WILBER DJ, CANNOM DS, DAUBERT JP, HIGGINS SL, BROWN MW, ANDREWS ML: Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346(12):877-883
 25. MOSS AJ, HALL WJ, CANNOM DS, DAUBERT JP, HIGGINS SL, KLEIN H, LEVINE JH, SAKSENA S, WALDO AL, WILBER D, BROWN MW, HEO M: Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335(26):1933-1940
 26. ROVELLI F, DE VITA C, FERUGLIO GA, LOTTO A, SELVINI A, TOGNONI G: GISSI trial: early results and late follow-up. Gruppo Italiano per la Sperimentazione della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico. *J Am Coll Cardiol* 1987;10(5 Suppl.B):33B-39B
 27. BERGER CJ, MURABITO JM, EVANS JC, ANDERSON KM, LEVY D: Prognosis after first myocardial infarction. Comparison of Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction in the Framingham Heart Study. *JAMA* 1992;268(12):1545-1551
 28. KORNOWSKI R, GOLDBOURT U, ZION M, MANDLZWEIG L, KAPLINSKY E, LEVO Y, BEHAR S: Predictors and long-term prognostic significance of recurrent infarction in the year after a first myocardial infarction. SPRINT Study Group. *Am J Cardiol* 1993;72(12):883-888
 29. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2(8607):349-360
 30. TOPOL EJ, FERGUSON JJ, WEISMAN HF, TCHENG JE, ELLIS SG, KLEIMAN NS, IVANHOE RJ, WANG AL, MILLER DP, ANDERSON KM, CALIFF RM: Long-term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief intravenous beta3 blockade with percutaneous coronary intervention. EPIC Investigator Group. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition for Prevention of Ischemic Complication. *JAMA* 1997;278(6):479-484
 31. MORENO R, CONDE C, PEREZ-VIZCAYNO MJ, VILLARREAL S, HERNANDEZ-ANTOLIN R, ALFONSO F, BANUELOS C, ANGIOLILLO DJ, ESCANED J, FERNANDEZ-ORTIZ A, MACAYA C: Prognostic impact of a chronic occlusion in a noninfarct vessel in patients with acute myocardial infarction and multivessel disease undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2006;18(1):16-19
 32. CORPUS RA, HOUSE JA, MARSO SP, GRANTHAM JA, HUBER KC, JR., LASTER SB, JOHNSON WL, DANIELS WC, BARTH CW, GIORGI LV, RUTHERFORD BD: Multivessel percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease and acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;148(3):493-500
 33. SORAJJA P, GERSH BJ, COX DA, McLAUGHLIN MG, ZIMETBAUM P, COSTANTINI C, STUCKEY T, TCHENG JE, MEHRAN R, LANSKY AJ, GRINES CL, STONE GW: Impact of multivessel disease on reperfusion success and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28(14):1709-1716
 34. VAN DER SCHAAF RJ, VIS MM, SJAUW KD, KOCH KT, BAAN J, JR., TIJSSEN JG, DE WINTER RJ, PIEK JJ, HENRIQUES JP: Impact of multivessel coronary disease on long-term mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction is due to the presence of a chronic total occlusion. *Am J Cardiol* 2006;98(9):1165-1169
 35. HANNAN EL, SAMADASHVILI Z, WALFORD G, HOLMES DR, JR., JACOBS AK, STAMATO NJ, VENDITTI FJ, SHARMA S, KING SB, 3rd: Culprit vessel percutaneous coronary intervention versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction patients with multivessel disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3(1):22-31
 36. DI MARIO C, MARA S, FLAVIO A, IMAD S, ANTONIO M, ANNA P, EMANUELA P, STEFANO DS, ANGELO R, STEFANIA C, ANNA F, CARMELO C, ANTONIO C, MONZINI N, BONARDI MA: Single vs multivessel treatment during primary angioplasty: results of the multicentre randomised HEpa-coat for cuLPrit or multivessel stenting for Acute Myocardial Infarction (HELP AMI) Study. *Int J Cardiovasc Intervent* 2004;6(3-4):128-133
 37. POLITI L, SGURA F, ROSSI R, MONOPOLI D, GUERRI E, LEUZZI C, BURSI F, SANGIORGI GM, MODENA MG: A randomised trial of target-vessel versus multi-vessel revascularisation in ST-elevation myocardial infarction: major adverse cardiac events during long-term follow-up. *Heart* 2009;96(9):662-667

38. CHEN LY, LENNON RJ, GRANTHAM JA, BERGER PB, MATHEW V, SINGH M, HOLMES DR, JR., RIMAL CS: In-hospital and long-term outcomes of multivessel percutaneous coronary revascularization after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005;95(3):349-354
39. KONG JA, CHOU ET, MINUTELLO RM, WONG SC, HONG MK: Safety of single versus multivessel angioplasty for patients with acute myocardial infarction and multi-vessel coronary artery disease: report from the New York State Angioplasty Registry. *Coron Artery Dis* 2006; 17(1):71-75
40. ERNE P, SCHOENENBERGER AW, BURCKHARDT D, ZUBER M, KIOWSKI W, BUSER PT, DUBACH P, RESINK TJ, PFISTERER M: Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297(18):1985-1991
41. MCGUIRE DK, GRANGER CB: Diabetes and ischemic heart disease. *Am Heart J* 1999;138(5 Pt 1):S366-375
42. HOWARD BV, RODRIGUEZ BL, BENNETT PH, HARRIS MI, HAMMAN R, KULLER LH, PEARSON TA, WYLIE-ROSETT J: Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular disease: Writing Group I: epidemiology. *Circulation* 2002;105(18):e132-137
43. ARONSON D, RAYFIELD EJ, CHESEBRO JH: Mechanisms determining course and outcome of diabetic patients who have had acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997;126(4):296-306
44. HAFFNER SM, LEHTO S, RONNEMAA T, PYORALA K, LAAKSO M: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339(4): 229-234
45. ECKEL RH, WASSEF M, CHAIT A, SOBEL B, BARRETT E, KING G, LOPES-VIRELLA M, REUSCH J, RUDERMAN N, STEINER G, VLASSARA H: Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group II: pathogenesis of atherosclerosis in diabetes. *Circulation* 2002;105(18):e138-143
46. FRANKLIN K, GOLDBERG RJ, SPENCER F, KLEIN W, BUDAJ A, BRIEGER D, MARRE M, STEG PG, GOWDA N, GORE JM: Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med* 2004;164(13):1457-1463
47. BHATT DL, ROE MT, PETERSON ED, LI Y, CHEN AY, HARRINGTON RA, GREENBAUM AB, BERGER PB, CANNON CP, COHEN DJ, GIBSON CM, SAUCEDO JF, KLEIMAN NS, HOCHMAN JS, BODEN WE, BRINDIS RG, PEACOCK WF, SMITH SC, JR., POLLACK CV, JR., GIBLER WB, OHMAN EM: Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA* 2004;292(17):2096-2104
48. MCGUIRE DK, EMANUELSSON H, GRANGER CB, MAGNUS OHMAN E, MOLITERNO DJ, WHITE HD, ARDISSINO D, BOX JW, CALIFF RM, TOPOL EJ: Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO-IIb study. GUSTO IIb Investigators. *Eur Heart J* 2000;21(21):1750-1758
49. DOTEVALL A, HASDAI D, WALLENTIN L, BATTLE A, ROSENGREN A: Diabetes mellitus: clinical presentation and outcome in men and women with acute coronary syndromes. Data from the Euro Heart Survey ACS. *Diabet Med* 2005;22(11):1542-1550
50. MALMBERG K, YUSUF S, GERSTEIN HC, BROWN J, ZHAO F, HUNT D, PIEGAS L, CALVIN J, KELTAI M, BUDAJ A: Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000;102(9): 1014-1019
51. BARTNIK M, RYDEN L, FERRARI R, MALMBERG K, PYORALA K, SIMOONS M, STANDL E, SOLER-SOLER J, OHRVIK J: The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004; 25(21):1880-1890
52. OTTEN R, KLINE-ROGERS E, MEIER DJ, DUMASIA R, FANG J, MAY N, RESIN Y, ARMSTRONG DF, SAAB F, PETRINA M, EAGLE KA, MUKHERJEE D: Impact of pre-diabetic state on clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Heart* 2005;91(11):1466-1468
53. DI CHIARA A, FRESCO C, SAVONITTO S, GRECO C, LUCCI D, GONZINI L, MAFRICI A, OTTANI F, BOLOGNESE L, DE SERVI S, BOCCANELLI A, MAGGIORI AP, CHIARELLA F: Epidemiology of non-ST elevation acute coronary syndromes in the Italian cardiology network: the BLITZ-2 study. *Eur Heart J* 2006;27(4):393-405
54. PETERSON ED, POLLACK CV, JR., ROE MT, PARSONS LS, LITRELL KA, CANTO JG, BARRON HV: Early use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from the National Registry of Myocardial Infarction 4. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(1):45-53
55. NORHAMMAR A, MALMBERG K, RYDEN L, TORNVALLE P, STENESTRAND U, WALLENTIN L: Under utilisation of evidence-based treatment partially explains for the unfavourable prognosis in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003;24(9):838-844
56. BRADY AJ, PITTARD JB, GRACE JF, ROBINSON PJ: Clinical assessment alone will not benefit patients

- with coronary heart disease: failure to achieve cholesterol targets in 12,045 patients--the Health-wise II study. *Int J Clin Pract* 2005;59 (3):342-345
57. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 2001;22(7):554-572
58. ARONOW HD, NOVARO GM, LAUER MS, BRENNAN DM, LINCOFF AM, TOPOL EJ, KERELAKES DJ, NISSEN SE: In-hospital initiation of lipid-lowering therapy after coronary intervention as a predictor of long-term utilization: a propensity analysis. *Arch Intern Med* 2003;163(21):2576-2582
59. GISLASON GH, RASMUSSEN JN, ABILDSTROM SZ, GADSBOLL N, BUCH P, FRIBERG J, RASMUSSEN S, KOBER L, STENDER S, MADSEN M, TORP-PEDERSEN C: Long-term compliance with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and statins after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27(10):1153-1158
60. FONAROW GC, GAWLINSKI A, MOUGHRABI S, TILLISCH JH: Improved treatment of coronary heart disease by implementation of a Cardiac Hospitalization Atherosclerosis Management Program (CHAMP). *Am J Cardiol* 2001;87(7):819-822
61. MEHTA RH, MONTOYE CK, GALLOGLY M, BAKER P, BLOUNT A, FAUL J, ROYCHOUDHURY C, BORZAK S, FOX S, FRANKLIN M, FREUNDL M, KLINE-ROGERS E, LALONDE T, ORZA M, PARRISH R, SATWICZ M, SMITH MJ, SOBOTKA P, WINSTON S, RIBA AA, EAGLE KA: Improving quality of care for acute myocardial infarction: The Guidelines Applied in Practice (GAP) Initiative. *JAMA* 2002;287(10):1269-1276
62. LABRESH KA, ELLRODT AG, GLIKLICH R, LILJESTRAND J, PETO R: Get with the guidelines for cardiovascular secondary prevention: pilot results. *Arch Intern Med* 2004;164(2):203-209
63. PETERSON ED, ALBERT NM, AMIN A, PATTERSON JH, FONAROW GC: Implementing critical pathways and a multidisciplinary team approach to cardiovascular disease management. *Am J Cardiol* 2008;102(5A):47G-56G
64. LEAPE LL, CULLEN DJ, CLAPP MD, BURDICK E, DEMONACO HJ, ERICKSON JI, BATES DW: Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA* 1999;282(3):267-270
65. CHAPMAN NR, FOTIS MA, YARNOLD PR, GHEORGHIADE M: Pharmacist interventions to improve the management of coronary artery disease. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61(24):2672-2678
66. THOMAS RJ: Cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: a raft for the rapids: why have we missed the boat? *Circulation* 2007;116(15):1644-1646

PREVENZIONE SECONDARIA E DOPO SINDROME CORONARICA ACUTA. LE TERAPIE CONSOLIDATE E QUELLE NUOVE

Stefano Savonitto, Rossana Fusco

Prima Divisione di Cardiologia, Dipartimento Cardiovascolare "A. De Gasperis", Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda-Milano

Nonostante i progressi ottenuti nel campo del trattamento delle sindromi coronariche acute (SCA), l'incidenza di recidive ischemiche dopo un evento acuto è ancora elevata. Le *Heart Disease and Stroke Statistics* statunitensi stimano che di 785.000 pazienti ricoverati per un primo episodio di SCA ogni anno, il 40% presentano un evento coronarico successivo¹. Secondo i dati del registro multinazionale GRACE, l'impatto dell'implementazione delle nuove strategie di fase acuta, essenzialmente basate su un aumentato ricorso alla rivascolarizzazione precoce e alle terapie antitrombotiche raccomandate, è stato straordinario nel ridurre l'incidenza intraospedaliera di morte, reinfarto, scompenso e ictus, con risultati tuttavia meno eclatanti nei confronti degli eventi post-dimissione². Nello stesso registro, mentre i pazienti con fattori di rischio, ma senza cardiopatia ischemica sintomatica hanno una mortalità cardiovascolare dello 0.6% per anno, i pazienti sintomatici o con precedenti eventi hanno una mortalità cardiovascolare dell'1.7% per anno, ossia quasi tripla³. Il motivo di questo successo solo parziale è complesso da analizzare.

Razionalmente, ci si potrebbe aspettare che salvando muscolo cardiaco e rivascolarizzando tutto il rivascolarizzabile durante il ricovero index, si vada preparando un futuro migliore per i pazienti. E tuttavia, se si guardano le curve di sopravvivenza anche a lungo termine degli studi di intervento in fase acuta, soprattutto dopo STEMI, si vede che esse procedono parallele, con un guadagno della strategia più efficace che si limita alla fase acuta, per poi mantenersi nel tempo^{4,5}. Viceversa, negli studi di prevenzione secondaria basati su statine e bloccanti del sistema renina angiotensina esse tendono a divergere nel tempo migliorando progressivamente la prognosi. La consapevolezza di dover combinare strategie di fase acuta e di prevenzione secondaria sembra assai diffusa, in quan-

to tutti i registri recenti mostrano che, dopo una SCA, quasi la totalità dei pazienti vengono dimessi con 4-5 farmaci di dimostrata efficacia nella prevenzione secondaria, inclusi due farmaci antiplastrinici, betabloccante, statina e ACE-inibitore o sartano. Perché dunque il risultato in prevenzione secondaria dopo evento coronarico acuto sembra ancora sub-ottimale?

Una prima spiegazione può risiedere nel fatto che salvando dalla morte nella fase acuta pazienti gravissimi, la prognosi a breve-medio termine di questi (con severa disfunzione ventricolare sinistra e coronaropatia estesa) permane grave e va ad "appesantire" l'outcome medio dei dimessi vivi, sia in termini di mortalità che in termini di nuovi ricoveri, soprattutto per scompenso.

Una seconda spiegazione può incolpare il danno iatrogeno: ad esempio, farmaci estremamente efficaci in senso antitrombotico possono richiedere un pedaggio troppo elevato in termini di eventi emorragici, questi ultimi con negativo impatto prognostico.

Una terza spiegazione può essere la decrescente compliance con le terapie e le indicazioni "igieniche", man mano che il paziente si allontana dall'evento acuto, compliance che potrebbe essere migliorata attraverso un più attento follow-up post-dimissione.

Infine, è anche possibile che il modo più comunemente utilizzato di analizzare il follow-up dopo un evento index, basato sul "time to first cardiovascular event", con mancato conteggio ("censoring") degli eventi successivi al primo, sottostimi l'impatto positivo delle strategie di prevenzione secondaria, il cui scopo non è solamente la prevenzione della prima recidiva, ma la sopravvivenza a lungo termine con accettabile qualità di vita nonostante eventuali recidive⁶. Studi recenti hanno esplorato metodi di analisi atti a descrivere questo tipo di effetto⁷⁻⁹.

L'insieme di queste considerazioni sottoli-

nea l'enorme impegno e il grande potenziale della prevenzione secondaria dopo evento coronarico acuto, che implica:

- l'applicazione di strategie mirate sui pazienti ad altissimo rischio, come ad esempio l'impianto di defibrillatore nei pazienti con severa disfunzione ventricolare sinistra;
- un follow-up dedicato nei pazienti a maggior rischio;
- una scelta mirata dei farmaci, al fine di ridurre il rischio iatrogeno nel singolo paziente;
- strategie di implementazione della compliance alle terapie farmacologiche e alle misure di stile di vita.

In termini di NNT, l'investimento in misure di prevenzione secondaria è più "cost-effective" di quello in prevenzione primaria. Mentre la prevenzione primaria è soprattutto un impegno di politica sanitaria, la prevenzione secondaria è un compito squisitamente medico.

Strategie di prevenzione secondaria

Le linee guida (LG) ESC (European Society of Cardiology) e ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association)^{10,11} per la terapia dell'infarto miocardico sottolineano diversi obiettivi da raggiungere allo scopo di ridurre gli eventi ricorrenti e consiglia un approccio multicomprendivo farmacologico del controllo dei vari fattori di rischio. L'impatto delle strategie di prevenzione secondaria mirate alla riduzione dei fattori di rischio coronarico modificabili è descritto nel seguente paragrafo. Il risultato di tale approccio è che a causa dell'efficacia del trattamento, nelle valutazioni più recenti, i livelli di colesterolo totale, di trigliceridi e di pressione arteriosa non risultano più prognosticamente così rilevanti¹².

Misure di carattere generale

DIETA E SUPPLEMENTI DIETETICI Basandosi sui dati di trial randomizzati e controllati sui possibili effetti della dieta nella prognosi del paziente reduce da un infarto¹³, le LG sulla prevenzione secondaria dopo infarto raccomandano¹⁴: 1) di utilizzare una dieta con ampia varietà di cibi; 2) di incrementare l'utilizzo di pesce, frutta e verdura; 3) di regolare l'introito calorico per evitare il sovrappeso e 4) di ridurre l'introito di sale in caso di ipertensione arteriosa.

Il ruolo degli acidi grassi polinsaturi n-3 (n-3 PUFA) per la prevenzione secondaria non è del tutto definito. Nell'unico trial randomizzato condotto nel post-infarto (GISSI prevenzione), 1 grammo di olio di pesce associato alla dieta mediterranea era in grado di ridurre la mortalità totale e cardiovascolare¹⁵. Lo stesso risultato non è risultato evidente dall'analisi di diversi trial, che comprendeva anche il GISSI prevenzione, dove gli n-3 PUFA non hanno dimostrato alcun effetto significativo sulla mortalità per eventi cardiovascolari¹⁶.

ABOLIZIONE DEL FUMO Molti degli effetti del fumo di sigaretta a livello cardiovascolare (aumento della aggregabilità piastrinica, vasospasmo, effetto proinfiammatorio) sono in grado di favorire un evento coronarico acuto. Legislazioni più restrittive sul fumo negli ambienti pubblici hanno avuto un impatto significativo sull'incidenza di infarto miocardico¹⁷. Smettere di fumare è un obiettivo prioritario per qualunque paziente dopo un infarto miocardico acuto, dal momento che l'incidenza di reinfarto e la mortalità dopo un primo IMA sono raddoppiate dalla persistenza della abitudine al fumo¹⁸.

Il ricovero ospedaliero per una sindrome coronarica acuta o per una procedura di rivascolarizzazione è un momento estremamente favorevole per discutere con il paziente l'importanza della eliminazione del fumo di sigaretta e per motivarlo in questo senso, ricordando ad esempio che nell'arco dei tre anni successivi il rischio cardiologico dell'ex-fumatore si ridurrà al livello di quello dei pazienti che non hanno mai fumato¹⁸.

Terapia farmacologica

Numerosi farmaci hanno dimostrato di poter ridurre il rischio di recidive ischemiche dopo sindrome coronarica acuta e procedure di rivascolarizzazione. Tuttavia, l'indice costo/efficacia varia a seconda del rischio prospettico nel singolo paziente, e il rapporto rischio/beneficio varia in relazione a caratteristiche individuali che possono esporre agli effetti iatrogeni dei farmaci. Di conseguenza, è necessaria un'attenta valutazione individuale di quali farmaci e per quanto tempo prescrivere nel singolo paziente¹⁹.

ANTIAGGREGANTI In assenza di specifiche controindicazioni tutti i pazienti reduci da infarto miocardico acuto dovrebbero essere trattati cronicamente con aspirina. Al di là della efficacia in fase acuta, la somministrazione cronica di aspirina nel post-infarto è efficace nel ridurre mortalità totale e morbilità cardiovascolare. La metanalisi degli Antiplatelet Trialists' Collaboration riporta una riduzione di un quarto degli eventi vascolari gravi, un terzo del (re)infarto, un quarto dello stroke non fatale e un sesto della mortalità cardiovascolare in pazienti trattati a lungo termine con antiaggreganti piastrinici²⁰.

Aspirina Il ruolo della aspirina nel post-infarto è stato chiarito da almeno due metanalisi che hanno documentato una significativa riduzione di mortalità nei pazienti trattati. In particolare nella metanalisi Antiplatelet Trialists' Collaboration, che ha preso in considerazione, fra gli altri, 11 studi condotti con aspirina nel post-infarto, il trattamento attivo riduceva del 25% ($p < 0.00001$) l'aggregato di reinfarto, stroke o morte vascolare. La persistenza di tali benefici è stata confermata ad almeno 4 anni dall'evento acuto²¹. Una metanalisi precedente²², condotta valutando 6 studi con aspirina, ha mostrato una riduzione complessiva della mortalità vascolare del 13% nel gruppo trattato, con riduzioni del 31% e 42% rispettivamente per infarto non fatale e stroke non fatale. In questi studi erano impiegati dosaggi relativamente elevati di acido acetilsalicilico (da 300 a 1.500 mg/die), anche se un trial in prevenzione primaria²³ e uno in pazienti con angina instabile²⁴ hanno dimostrato la efficacia di soli 75 mg al giorno, suggerendo quindi che in cronico anche dosaggi modesti possono essere sufficienti²⁵. Le evidenze disponibili per l'aspirina la rendono indicata in tutti i pazienti reduci da qualunque tipo di sindrome coronarica acuta in assenza di specifiche controindicazioni. Un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e l'associazione di inibitori della pompa protonica gastrica sono raccomandabili nei pazienti anziani con storia di ulcera peptica.

Ticlopidina e clopidogrel Negli ultimi anni il ruolo degli antagonisti della via di attivazione piastrinica ADP-mediata si è ampliato. Inizial-

mente limitato, con ticlopidina, al mese successivo all'impianto di stent, in associazione ad aspirina, o ai pazienti con allergia o dimostrata emorragia gastroenterica in corso di terapia con aspirina, il loro impiego, con clopidogrel, si estende oggi ai primi sei mesi (un anno in alcuni casi) dopo impianto di stent medicato^{26,27}, e ai primi 12 mesi dopo un ricovero ospedaliero per sindrome coronarica acuta²⁸. La durata della terapia con clopidogrel dopo STEMI è incerta, le raccomandazioni essendo basate sul parere di esperti²⁷. Relativamente all'utilizzo dell'associazione di aspirina e clopidogrel in prevenzione secondaria, lo studio CHARISMA²⁹ ha randomizzato 6.575 pazienti con precedenti eventi cardiovascolari ad aspirina + clopidogrel e 6.573 ad aspirina + placebo. A oltre due anni di follow-up, l'end-point primario di morte, infarto e stroke in questa popolazione è stato ridotto significativamente con la doppia terapia antiplastrinica (6.9 vs. 7.9%; $p = 0.046$): l'effetto sulla mortalità è stato nullo (3.1% in entrambi i gruppi), l'incidenza di infarto miocardico è stata simile (2.5% vs 2.8%, $p = 0.42$), mentre riduzioni significative si sono osservate nell'incidenza di ictus (2.6% vs 3.3%, $p = 0.04$) e riospedalizzazioni (11.8 vs 13.3, $p = 0.01$). In questa popolazione, l'incidenza di sanguinamento severo o moderato è stata significativamente superiore con la doppia antiaggregazione (3.7% vs 3.5%, $p < 0.001$). In pazienti ad alto rischio di recidive ischemiche, come quelli con estesa coronaropatia e multipli stent coronarici, è quindi possibile indicare una doppia antiaggregazione a tempo indeterminato, al costo di un aumentato rischio di sanguinamento, per lo più gastroenterico, che deve essere prevenuto con l'impiego di inibitori della pompa protonica.

Prasugrel Nello studio TRITON-TIMI 38, in 13.608 pazienti con sindrome coronarica acuta sottoposti ad angioplastica coronarica, l'utilizzo di prasugrel (10 mg una volta al dì) invece di clopidogrel in associazione ad aspirina, iniziando la terapia al momento dell'angioplastica con dose carico di 60 mg, ha ridotto l'end-point composito di morte cardiovascolare, infarto e stroke a un follow-up di 6-15 mesi (9.9 vs 12.1%; HR 0.81, IC 95% 0.73-0.90; $p < 0.001$; NNT = 46)³⁰. Prasugrel ha anche dimostrato di ridurre significativamente l'inci-

denza di recidive successive alla prima⁷. L'incidenza di morte cardiovascolare è risultata ridotta in misura non significativa (2.1 vs 2.4%; HR 0.89, IC 95% 0.70-1.12; $p=0.31$), mentre si sono ridotte significativamente quelle di infarto miocardico non fatale (7.4 vs 9.7%; HR 0.76; $p<0.001$), rivascolarizzazione urgente dell'arteria target (2.5 vs 3.7%, HR 0.66; $p<0.001$) e trombosi di stent (1.1 vs 2.4%; HR 0.48; $p<0.001$). La maggiore efficacia nei confronti di clopidogrel nel prevenire le recidive ischemiche ha comportato un maggiore rischio di sanguinamento severo (2.4% vs 1.8%, HR 1.32; IC 95% 1.03-1.68; $p=0.03$; NNH=167) e anche fatale (0.4% vs. 0.1%; $p=0.002$). Questa maggiore incidenza di sanguinamento è stata tale da rendere controindicato il farmaco nei pazienti con precedenti eventi cerebrovascolari e da richiedere un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio nei pazienti anziani e di peso inferiore a 60 kg. Prasugrel si è dimostrato particolarmente superiore a clopidogrel nei pazienti diabetici (end-point primario 12.2 vs 17%, HR 0.70; $p<0.001$) e in quelli con STEMI (end-point primario 10.0 vs 12.4; HR=0.79, IC 95% 0.65-0.97; $p=0.02$; NNT=42)⁵: in questi due sottogruppi, di età inferiore rispetto alla popolazione generale dello studio, l'incidenza di sanguinamento è stata sovrapponibile a quella di clopidogrel. Sulla base di questi dati, prasugrel è particolarmente raccomandabile nella prevenzione secondaria delle recidive ischemiche nei pazienti di età inferiore a 75 anni, soprattutto se diabetici e colpiti da STEMI trattato con angioplastica. L'impiego di inibitori della pompa protonica gastrica è raccomandabile. Il farmaco è disponibile in Italia dall'inizio del 2010.

Ticagrelor Questo bloccante non tienopiridinico del recettore piastrinico P2Y₁₂ nello studio PLATO³¹ si è dimostrato superiore a clopidogrel nel prevenire le recidive ischemiche in 18.624 pazienti con SCA sia trattati con rivascolarizzazione che in terapia medica. A 12 mesi, l'end-point primario di morte cardiovascolare, infarto miocardico e ictus è risultato significativamente inferiore con ticagrelor (90 mg due volte al dì) rispetto a clopidogrel (9.8 vs 11.7%; HR 0.84, IC 95% 0.77-0.92; $p<0.001$; NNT=54) con una divergenza progressivamente maggiore nel tempo. Tra le

componenti dell'end-point primario, sono risultate significativamente ridotte sia l'incidenza di morte cardiovascolare (4.0% vs. 5.1%, $p=0.001$) che di infarto non fatale (5.8 vs 6.9%; $p=0.005$) con un incremento non significativo del rischio di ictus (1.5% vs. 1.3%, $p=0.22$). Anche la mortalità globale è risultata significativamente inferiore con ticagrelor (4.5 vs 5.9%; $p<0.001$). L'incidenza di sanguinamento non legato a bypass aortocoronarico è risultata però superiore con ticagrelor (4.5% vs 3.8%, $p=0.03$), con una incidenza di sanguinamento cerebrale fatale significativamente maggiore ($p=0.02$), evento peraltro rarissimo, essendosi verificato in 11 casi con ticagrelor (0.1%) vs 1 caso con clopidogrel (0.01%). L'entità dell'effetto è stata simile nei pazienti sottoposti o non sottoposti a procedure di rivascolarizzazione³², cosicché ticagrelor si propone come farmaco di estremo interesse anche nei pazienti con SCA non sottoposti a rivascolarizzazione, una popolazione non trattata nello studio TRITON con prasugrel. Nel complesso, valgono le stesse precauzioni d'uso raccomandate per clopidogrel e prasugrel³³. Il farmaco sarà probabilmente disponibile in Italia nel 2011.

ANTICOAGULANTI ORALI In trial effettuati prima che l'aspirina divenisse la terapia antitrombotica di riferimento, gli anticoagulanti orali avevano dimostrato di ridurre mortalità, reinfarto e stroke nel post-infarto^{34,35}. In considerazione della incidenza relativamente elevata di sanguinamenti, della necessità di uno stretto monitoraggio di laboratorio, ma soprattutto della straordinaria efficacia della aspirina, l'indicazione all'impiego degli anticoagulanti orali è attualmente limitata ai pazienti con trombosi ventricolare sinistra (per almeno tre mesi) e a quelli con fibrillazione atriale, mentre in presenza di elevato rischio trombotico (infarti estesi, con acinesia coinvolgente l'apice ventricolare sinistro) la decisione andrà individualizzata.

BETABLOCCANTI Numerosi studi clinici hanno dimostrato che la terapia betabloccante nel post-infarto è in grado di ridurre significativamente l'incidenza di morte e re-infarto. Le molecole che si sono dimostrate efficaci sono il propranololo, il timololo, il metoprololo, il carvedilo-

lo e il bisoprololo. I betabloccanti con attività simpaticomimetica intrinseca non vanno impiegati in questo contesto. La riduzione di mortalità si attesta fra il 25% e il 35%, a seconda dei diversi studi e del profilo di rischio dei pazienti selezionati per il trattamento. Il beneficio maggiore è ottenibile nei pazienti a rischio più elevato e cioè con infarto più esteso (generalmente anteriore) e/o con iniziale disfunzione ventricolare sinistra³⁶. Per quanto riguarda il sottogruppo dei pazienti a basso rischio, il beneficio risulta meno evidente in presenza di una storia naturale già molto favorevole, con una bassa incidenza di eventi a distanza che difficilmente può essere ulteriormente ridotta anche da un trattamento efficace. In considerazione del favorevole rapporto beneficio/rischio di questi farmaci, vi è tuttavia accordo generale sulla opportunità di trattare con betabloccanti anche i pazienti a basso rischio per almeno due anni dopo l'evento acuto. La raccomandazione relativa all'impiego dei betabloccanti si estende anche ai pazienti con infarto miocardico acuto senza sopraslivellamento del tratto ST, anche se i dati disponibili in questo sottogruppo di pazienti appaiono meno convincenti.

CALCIOANTAGONISTI Al momento non vi è indicazione all'uso di calcioantagonisti in prevenzione secondaria nel post-infarto. L'unica possibile eccezione è rappresentata da pazienti senza segni/sintomi di disfunzione ventricolare sinistra che non tollerano i betabloccanti per asma bronchiale, nei quali possono essere utilizzate molecole ad azione bradicardizzante quali diltiazem o verapamil.

NITRATI Le indicazioni attuali all'impiego dei nitroderivati nel post-infarto comprendono la angina post-infartuale e in alcuni casi, nell'ambito di regimi terapeutici basati su ACE-inibitori, diuretici e digitale, la presenza di insufficienza ventricolare sinistra. Al momento non sono disponibili evidenze a sostegno di un loro possibile effetto favorevole su mortalità e/o eventi cardiovascolari "hard" qualora impiegati sistematicamente in tutti i pazienti reduci da infarto miocardico acuto.

ACE-INIBITORI La efficacia degli ACE-inibitori in prevenzione secondaria è ben documentata.

La riduzione di mortalità e morbilità a distanza è risultata più evidente nei pazienti con infarti estesi, ridotta frazione di eiezione e infarto anteriore. In questi pazienti, gli ACE-inibitori si sono dimostrati in grado di contrastare il rimodellamento sfavorevole del ventricolo sinistro e di rallentare l'evoluzione clinica verso lo scompenso cardiaco conclamato. Anche per gli ACE-inibitori il beneficio è risultato meno evidente quando sono stati trattati pazienti a rischio più basso. La riduzione degli eventi ischemici a distanza osservata nei pazienti inclusi nello studio SAVE ed in altri trial con ACE-inibitori, ha indotto ad estendere l'impiego di questi farmaci nel post-infarto anche a pazienti con disfunzione ventricolare sinistra lieve-moderata o addirittura conservata.

La durata ottimale della terapia con ACE-inibitori è incerta. Le evidenze disponibili indicano che un trattamento a lungo termine (da 3 a 5 anni) con ACE-inibitori in pazienti con severa disfunzione ventricolare sinistra post-infartuale è in grado di prolungare la sopravvivenza^{37, 38}, soprattutto in presenza di diabete mellito. Il beneficio è maggiore ai dosaggi più alti ma è presente, sia pure ridotto, anche quando vengono impiegati dosaggi inferiori. L'uso degli ACE-inibitori infine, si associa a una riduzione della morte cardiaca improvvisa nel post-infarto e ad un rallentamento della progressione della insufficienza renale nei diabetici insulino-dipendenti. La pubblicazione dello studio HOPE ha ulteriormente ampliato il ventaglio delle possibili indicazioni per l'impiego degli ACE-inibitori: in questo studio il ramipril, usato in prevenzione primaria in soggetti ad elevato rischio cardiovascolare in assenza di disfunzione ventricolare sinistra e/o scompenso, si è dimostrato in grado di ridurre mortalità, incidenza di infarto miocardico acuto e stroke³⁹. Lo studio EUROPA, condotto su oltre 12.000 pazienti, ha confermato per i pazienti randomizzati ad ACE-inibitore e largamente trattati con tutti gli altri farmaci raccomandati (antiaggreganti 91%, statine 69%, betabloccanti 63%) una riduzione significativa e clinicamente rilevante dell'end-point combinato costituito da mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o arresto cardiaco, con un follow-up medio di 4.2 anni⁴⁰. Nello studio PEACE (Prevention of Events with Angiotensin Convertine Enzyme Inhibition),

la aggiunta di trandolapril ai trattamenti raccomandati non ha invece prodotto una riduzione statisticamente significativa di mortalità/morbilità cardiovascolari⁴¹. Va tuttavia ricordato che questo studio ha escluso dalla randomizzazione pazienti ad alto rischio come i diabetici e che la popolazione randomizzata nello studio era largamente trattata con statine e presentava un profilo lipidico quasi ottimale. Dal momento che statine ed ACE-inibitori condividono almeno un meccanismo di azione (riduzione della ossidazione del colesterolo LDL) è possibile che in pazienti a basso rischio con livelli di colesterolo LDL ben controllati dalla terapia con statine la aggiunta di un ACE-inibitore non sia in grado di fornire ulteriore vantaggio. Complessivamente comunque, i dati provenienti dai trial clinici su larga scala, unitamente alle evidenze sperimentali e cliniche disponibili relativamente agli effetti antiaterosclerotici e antirimodellamento della parete vasale, forniscono un valido supporto per un impiego estensivo degli ACE-inibitori nel post-infarto.

BLOCCANTI RECETTORIALI DELLA ANGIOTENSINA II Lo studio VALIANT ha definito il ruolo dei bloccanti recettoriali della angiotensina almeno nel contesto del post-infarto a rischio elevato. Questo trial ha incluso oltre 14.000 pazienti con infarto miocardico acuto complicato da scompenso cardiaco e/o disfunzione sistolica ventricolare sinistra, randomizzandoli a valsartan, captopril o a una associazione dei due farmaci⁴². L'end-point primario dello studio era la mortalità per tutte le cause: al termine di un follow-up mediano di oltre due anni, il valsartan si è dimostrato altrettanto efficace rispetto al captopril, mentre la associazione ha aumentato l'incidenza di eventi indesiderati senza alcun miglioramento della sopravvivenza.

Lo studio ONTARGET⁴³ infine ha dimostrato l'assoluta equivalenza tra telmisartan e ramipril nella riduzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti con cardiopatia ischemica. In questo trial randomizzato, la combinazione di ramipril e telmisartan non riduce ulteriormente la mortalità a dispetto di un incremento dei valori sierici di creatinina.

ANTAGONISTI DELL'ALDOSTERONE L'aggiunta di un inibitore dell'aldosterone alla terapia medica massimale ha dimostrato una ulteriore riduzione

ne della mortalità nei pazienti con grave disfunzione ventricolare sinistra. Nello studio EPHEsus (che ha randomizzato un largo numero di pazienti post-STEMI con frazione di eiezione < 0.40), si è evidenziata una riduzione del 15% del rischio relativo di morte totale e un 13% di riduzione dell'end-point combinato di morte e riospedalizzazione a un follow-up di 16 mesi nel gruppo trattato rispetto al placebo⁴⁴. Una maggiore incidenza di iperpotassiemia è stata rilevata nel gruppo trattato, per cui l'utilizzo degli antialdosteronici è raccomandato in tutti i pazienti nel post-STEMI con FE < 0.40 e valori di creatinemia non superiori a 2.0 mg/dl, effettuando uno stretto monitoraggio della funzione renale e dei valori plasmatici di potassio.

CONTROLLO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA In accordo con le linee guida ESH/ESC i valori pressori devono essere mantenuti intorno a 130/80 in tutti i pazienti con malattia cardiovascolare, disfunzione renale e diabete⁴⁵. Il trattamento farmacologico raccomandato nel post-infarto (betabloccanti, ACE-inibitori e sartanici) dovrebbe aiutare a raggiungere tali target pressori in aggiunta al cambiamento dello stile di vita, all'incremento della attività fisica e alla perdita di peso.

INTERVENTI SUL PROFILO LIPIDICO La terapia dimostratasi efficace in tutti gli studi è quella con statine. L'obiettivo di colesterolo LDL da raggiungere in prevenzione secondaria è < 100 mg/dl con colesterolo HDL > 35 mg/dl⁴⁶ anche se, dopo la pubblicazione di alcuni ampi studi fra il 2002 e il 2004, vi è un consenso generale nel perseguire, in alcuni pazienti, riduzioni del livello della colesterolemia LDL ancora più marcate⁴⁷. Trial randomizzati ancora più recenti⁴⁸⁻⁵¹ hanno dimostrato che un trattamento intensivo, ossia con dosaggi elevati di statina (solitamente atorvastatina 80 mg) portava ad una riduzione degli eventi cardiovascolari in tutti i pazienti con malattia coronarica se confrontato con un trattamento convenzionale (dose standard di simvastatina). Anche una recente metanalisi comprendente 7 trial randomizzati con un totale di 29.395 pazienti con malattia coronarica ha confermato nel gruppo con trattamento intensivo una ulteriore riduzione di colesterolo

lo LDL e una riduzione di rischio di infarto miocardico e stroke oltre a una riduzione di mortalità nel sottogruppo di pazienti con SCA⁵². Alla luce di tale analisi le alte dosi di statina, anche in fase precoce, sono altamente raccomandabili nei pazienti con SCA.

Nei pazienti che non tollerano la statina o con controindicazioni specifiche può essere utilizzato il gemfibrozil che in un importante studio ha dimostrato di ridurre gli eventi cardiovascolari nei pazienti con malattia coronarica⁵³.

Non vi sono attualmente dati sufficienti nel post-infarto per quanto riguarda l'ezetimibe o la sua associazione con simvastatina.

Anche se bassi livelli di colesterolo HDL sono un potente fattore di rischio cardiovascola-

re, non è provato con certezza che interventi (farmacologici o non) capaci di aumentarli siano in grado di ridurre il rischio cardiovascolare. In pazienti con livelli di colesterolo HDL <35 mg/dl è comunque sempre opportuno prescrivere un programma di regolare esercizio fisico mentre la niacina, pure efficace nell'innalzare i livelli di colesterolo HDL, non è disponibile in Italia.

Ancora maggiore incertezza esiste per quanto riguarda il ruolo e la utilità di ridurre elevati livelli di trigliceridi: pur in assenza di dati conclusivi sembra opportuno trattare, con dieta (generalmente efficace), fibrati ed eventualmente niacina qualora disponibile, livelli superiori a 400 mg/dl.

BIBLIOGRAFIA

- LLOYD-JONES D, ADAMS RJ, BROWN TM et Al: on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics – 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:e1-e170
- FOX KAA, STEG G, EAGLE K et Al: Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndrome, 1999-2006. *JAMA* 2007;297:1892-1900
- VAN DE WERF F: Dual antiplatelet therapy in high-risk patients. *Eur Heart J Suppl* 2007;9 (Supplement D):D3-D9
- FRANZOSI MG, SANTORO E, DE VITA C et Al: Ten year follow-up of GISSI. *Circulation* 1998;98:2659-2665
- MONTALESCOT G, WIVIOTT SD, BRAUNWALD E: Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI-38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:723-731
- NISSEN S: Cardiovascular Outcomes in Randomized Trials. Should Time to First Event for "Hard" End Points Remain the Standard Approach? *J Am Coll Cardiol* 2009;25:2363-2365
- MURPHY SA, ANTMAN EM, WIVIOTT SD et Al: Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J* 2008;29:2473-2479
- TIKKANEN MJ, SZAREK M, FAYYAD R et Al for the IDEAL INVESTIGATORS. Total cardiovascular disease burden: comparing intensive with moderate statin therapy: insights from the IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2353-2357
- MURPHY SA, CANNON CP, WIVIOTT SD, MCCABE CH, BRAUNWALD E: Reduction in recurrent cardiovascular events with intensive lipid lowering statin therapy compared with moderate lipid-lowering statin therapy after acute coronary syndromes: from the PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2358-2362
- VAN DE WERF F, BAX J, BETRIU A: Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909-2945
- ANTMAN EM, HAND M, ARMSTRONG PW et Al: 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:210-247
- MARCHIOLI R, AVANZINI F, BARZI F et Al: Assessment of absolute risk of death after myocardial infarction by use of multiple-risk-factor assessment equations. GISSI-Prevenzione mortality risk chart. *Eur Heart J* 2001;22:2085-2103
- GRUNDY SM, BILHEIMER D, CHAIT A et Al: 2nd Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Bethe-*

- sda, MD: National Cholesterol Education Program. *National Institutes of Health* 1993
14. MEAD A, ATKINSON G, ALBIN D et Al: Dietetic guidelines on food and nutrition in the secondary prevention of cardiovascular disease – evidence from systematic reviews of randomized controlled trials (second update, January 2006). *J Hum Nutr Diet* 2006;19:401-409
 15. GISSI PREVENZIONE INVESTIGATORS: Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results from the GISSI Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;354:447-455
 16. HOOPER L, THOMPSON RL, HARRISON RA et Al: Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006;332:772-760
 17. LIGHTWOOD JM, GLANTZ SA: Declines in Acute Myocardial Infarction After Smoke-Free Laws and Individual Risk Attributable to Secondhand Smoke. *Circulation* 2009;120:1373-1379
 18. REA TD, HECKBERT SR, KAPLAN RC et Al: Smoking Status and Risk for Recurrent Coronary Events after Myocardial Infarction. *Ann Intern Med* 2002;137:494-500
 19. POCOCK SJ, MEHRAN R, CLAYTON TC et Al: Prognostic modeling of individual patient risk and mortality impact of ischemic and hemorrhagic complications: assessment from the acute catheterization and urgent intervention triage strategy trial. *Circulation* 2010;121:43-51
 20. ANTI-THROMBOTIC TRIALISTS' COLLABORATION: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high-risk patients. *Br Med J* 2002;324:71-86
 21. CLARK AM, HARTLING L, VANDERMEER B, MCALISTER FA: Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2005;143:659-672
 22. BECKER RC: Antiplatelet therapy in coronary heart disease: Emerging strategies for the treatment and prevention of acute myocardial infarction. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:89-96
 23. THE RISC GROUP: Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary disease. *Lancet* 1990;336:827-830
 24. JUUL-MOLLER S, EDVARDSSON N, JAHNMATZ B et Al: Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris: The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet* 1992;340:1421-1425
 25. PATRONO C, GARCIA RODRIGUEZ LA, LANDOLFI R, BAIGENT C: Low-dose aspirin for the prevention of atherosclerosis. *N Engl J Med* 2005;352:2373-2383
 26. SILBER S, ALBERTSSON P, AVILE'S FF et Al: Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:804-847
 27. KUSHNER FG, HAND M, SMITH SC JR et Al: 2009 Focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009;120:2271-2306
 28. BASSAND JP, HAMM CW, ARDISSINO D et Al: Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-elevation acute coronary syndromes. The task force for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:1598-1660
 29. WANG TH, BHATT DL, FOX KAA et Al for the CHARISMA INVESTIGATORS: An analysis of mortality rates with dual-antiplatelet therapy in the primary prevention population of the CHARISMA trial. *Eur Heart J* 2007;28:2200-2207
 30. WIVIOTT SD, BRAUNWALD E, MCCABE CH et Al: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015
 31. WALLENTIN L, BECKER RC, BUDAJ A et Al: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1057
 32. CANNON CP, HARRINGTON RA, JAMES S et Al: Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010;375:283-293
 33. SCHÖMIG A: Ticagrelor – Is There Need for a New Player in the Antiplatelet-Therapy Field? *N Engl J Med* 2009;361:1108-1111
 34. SMITH P, ARNESEN H, HOLME I: The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990;323:147-152
 35. Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:499-503
 36. YUSUF S, PETO R, LEWIS J et Al: Betablockade during and after myocardial infarction. An overview of the randomised trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:335-371
 37. HALL AS, MURRAY GD, BALL SG: Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or

- placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE extension (AIREX) Study. Acute Infarction Ramipril Efficacy. *Lancet* 1997;349:1493-1497
38. TORP-PEDERSEN C, KOBER L: Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. Trandolapril Cardiac Evaluation. *Lancet* 1999; 354:9-12
 39. THE HEART OUTCOMES PREVENTION EVALUATION STUDY INVESTIGATORS. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-153
 40. FOX KM: Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo controlled, multicenter trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-788
 41. THE PEACE TRIAL INVESTIGATORS: Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-2068
 42. PFEFFER MA, McMURRAY JJ, VELAZQUEZ EJ et Al: Valsartan, captopril or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-1906
 43. YUSUF S, TEO KK, POGUE J et Al ONTARGET INVESTIGATORS. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-1559
 44. PITT B, REMME W, ZANNAD F et Al: Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-1321
 45. MANCIA G, DE BACKER G, DOMINICZAK A et Al: The taskforce for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462-1536
 46. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 2001;285:2486-2497
 47. GRUNDY SM, CLEEMAN JI, BAIREY MERZ CN et Al: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239
 48. CANNON CP, BRAUNWALD E, McCABE CH et Al: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-1504
 49. PEDERSEN TR, FAERGEMAN O, KASTELEIN JJ et Al: High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-2445
 50. LAROSA JC, GRUNDY SM, WATERS DD et Al: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-1435
 51. DE LEMOS JA, BLAZING MA, WIVIOTT SD et Al: Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307-1316
 52. JOSAN K, MAJUMDAR SR, MCALISTER FA: The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ* 2008;178:576-584
 53. RUBINS HB, ROBINS SJ, COLLINS D et Al: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341: 410-418

FREQUENZA ED INTENSITÀ DEL FOLLOW-UP. UTILITÀ O MENO DEGLI ESAMI RIPETUTI

Stefano De Servi, Giuseppe Mariani, Matteo Mariani

Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Ospedaliera Ospedale Civile di Legnano, Legnano (MI)

Introduzione

Nonostante la riduzione di mortalità osservata negli ultimi decenni grazie al miglioramento dei processi diagnostici ed alla maggiore efficacia dei presidi terapeutici, le malattie cardiovascolari rappresentano ancora oggi la prima causa di morbilità e di morte nei paesi industrializzati e per giunta sono in aumento nei paesi in via di sviluppo. Anche in Italia i decessi per cardiopatia ischemica sono in lenta e graduale riduzione negli ultimi 30 anni, tuttavia rappresentano ancora il 12% di tutte le morti nella fascia d'età di 34-75 anni con un'incidenza maggiore negli uomini rispetto alle donne¹. Dal Registro Nazionale delle Malattie Cardiovascolari (RNMC), incrociando le diagnosi di cardiopatia ischemica desunte dal sistema di classificazione ICD-9-CM (codici 410-414) con i certificati di morte ISTAT, emerge che nel 2005, nelle 3 regioni (Lombardia, Emilia-Romagna e Friuli-Venezia Giulia) che utilizzavano in modo sistematico la quarta cifra di codifica (0-7) il tasso di ricovero per infarto miocardico acuto con persistente elevazione del tratto ST (STEMI, codice 410.0-6) e quello d'infarto senza persistente elevazione del tratto ST (NSTEMI, codice 410.7) risultavano rispettivamente pari a 2.500 e 1.000 casi/milione di abitanti per anno, ed infine il tasso della totalità delle SCA senza sopraslivellamento di ST (SCA-NSTE codici 410.7 e 411) era pari a 2.000 casi/milione di abitanti per anno¹. Sempre dall'analisi delle SDO nel periodo 2001-2005 emerge che le SCA-NSTE presentano un minore rischio d'eventi precoci rispetto allo STEMI (3-4% per le prime ed al 15% per il secondo), grazie alla strategia precocemente invasiva nei pazienti a rischio medio-alto associata all'impiego di farmaci antiaggreganti e/o anticoagulanti¹. Tuttavia, a fronte di un decorso intraospedaliero più favorevole, la

prognosi delle SCA-NSTE diventa sovrapponibile a 6-12 mesi e poi significativamente peggiore di quella dello STEMI nel lungo termine: la mortalità annuale dei pazienti trattati al meglio in fase acuta è ancora troppo alta e si attesta al 9,2%; 14%; 19% e 22% rispettivamente a 1, 2, 3, e 4 anni². Per questo impostare una prevenzione secondaria corretta ed efficace, basata secondo le raccomandazioni delle linee guida su una terapia medica ottimale associata ad interventi sullo stile di vita, è un processo chiave per mantenere nel tempo i buoni risultati ottenuti nella fase acuta della malattia e per ridurre il rischio di recidive di eventi ischemici negli anni successivi al ricovero indice. Tuttavia, l'implementazione di tali raccomandazioni nella pratica clinica quotidiana non è ancora al meglio in quanto si registra una chiara sottoutilizzazione delle stesse^{3,4}.

Il sistema TIMI di stratificazione del rischio, sviluppato con lo scopo di ottenere uno strumento di valutazione prognostica di uso facile ed immediato ed allo stesso tempo dotato anche di una buona capacità discriminatoria in fase acuta, in due studi prospettici si è dimostrato utile a identificare i pazienti a più alto rischio di avere uno degli eventi previsti nell'end point primario combinato di morte, recidiva di infarto non fatale e ischemica ricorrente nel breve e nel lungo periodo^{5,6}.

Il metodo di calcolo del rischio, sviluppato dal registro GRACE, definisce in sintesi tre categorie di pazienti: quelli a rischio basso (punteggio 1-108); quelli a rischio medio (punteggio 109-140); quelli a rischio alto (punteggio 141-372) di sviluppare eventi sino ad 1 anno di follow-up⁷.

Tenuto conto che l'angiografia coronarica e l'eventuale rivascolarizzazione conseguente possono modificare il livello di rischio stimato inizialmente, la valutazione prognostica a lungo termine non può prescindere anche dalla stima

della funzione sistolica ventricolare sinistra e dalla ricerca della ischemia residua che sono unanimemente riconosciuti come i due principali marcatori di eventi nel lungo periodo⁸. Anche se la scelta di un test non invasivo dipende di solito dalla valutazione del medico in base alle caratteristiche del singolo paziente, alla dimestichezza con le varie metodiche ed alla possibilità di accesso ad esse in tempi accettabili, negli ultimi anni sta diffondendosi sempre più la risonanza magnetica cardiaca che fornisce contemporaneamente informazioni sulla funzione, sulla perfusione basale e/o dopo stress, e sulla vitalità del ventricolo sinistro⁹.

Dopo la fase acuta della malattia ischemica che si esaurisce nei primi 1-3 mesi successivi alla dimissione, il paziente entra in una fase di stabilità durante la quale, sulla scorta delle valutazioni prognostiche espresse con uno dei sistemi descritti, il paziente a medio-basso rischio viene controllato saltuariamente, mentre quelli a più alto rischio di recidive ischemiche necessitano di maggiore frequenza ed intensità di interventi assistenziali clinici e strumentali ai fini della migliore utilizzazione delle scarse risorse disponibili.

Scopo del follow-up clinico

La consegna della lettera di dimissione è il momento cruciale per comunicare e fare assimilare al paziente le raccomandazioni sullo stile di vita da tenere a casa per mantenere nel tempo i risultati brillanti ottenuti nella fase acuta (abolire il fumo, regolare attività fisica, controllo del peso corporeo). Inoltre, il medico deve informare il paziente che la sospensione della terapia, in particolare di alcune classi di farmaci come le statine, i betabloccanti e l'aspirina, è la causa più frequente delle recidive di eventi ischemici nel primo anno dopo la dimissione¹⁰. Questa correlazione sfavorevole è particolarmente rilevante per la doppia terapia antiplastrina dopo l'impianto di stent, medicato o non, per il documentato aumento del rischio di trombosi intrastent spesso fatale¹¹. La soluzione di questo tipo di problema non è evidentemente correlata alla frequenza dei controlli ambulatoriali, ma solo alla capacità di trasmissione delle informazioni, e quindi di convincimento dei pazienti, al momento della dimissione.

La terapia medica ottimale per la prevenzione di eventi ischemici cardiovascolari dopo SCA è rappresentata da 5 classi di farmaci: aspirina, tienopiridine, β -bloccanti, statine e inibitori del sistema renina-angiotensina⁴. In caso d'impiego contemporaneo di ASA,

β -bloccanti, statine e ACE inibitori la riduzione stimata del rischio relativo d'incidenza di eventi è pari al 70-80% con un numero di pazienti da trattare per evitare un evento (NNT) cardiovascolare maggiore a 5 anni pari a 7¹². Purtroppo, la frammentazione dell'offerta assistenziale, la mancanza nella gran parte delle Aziende Sanitarie Locali di piani organici di continuità assistenziale, il difficile accesso in tempi brevi alle visite specialistiche ed alla diagnostica strumentale sono tutti fattori che complicano notevolmente sia la transizione del paziente dall'ospedale al territorio sia la gestione dello stesso nel follow-up e comportano un frequente nuovo accesso al Pronto Soccorso per la ricomparsa di sintomi ischemici. I pazienti in doppia terapia antiaggregante piastrinica devono essere attentamente monitorati sia per il rischio di trombosi che per quello opposto di emorragie.

È stato avanzato il sospetto che l'assunzione concomitante di farmaci inibitori della pompa protonica gastrica (PPI) possa interferire con la biodegradazione epatica del clopidogrel a metabolita attivo. In attesa di chiarimenti definitivi dalla letteratura, attualmente per la normale protezione gastrica sono consigliati farmaci alternativi (ranitidina) oppure, se il trattamento con PPI è assolutamente necessario, è consigliata la somministrazione di farmaci che non interferiscono con i citocromi P450 (pantoprazolo) somministrati a distanza di 12 ore dal clopidogrel¹³.

Il problema opposto è il rischio di emorragie, almeno per tutto il tempo durante il quale è necessario mantenere la doppia terapia con ASA e una tienopiridina. Il prasugrel, ultima tienopiridina ammessa in commercio, pur mostrando rispetto al clopidogrel una migliore biodisponibilità, una minore variabilità individuale ed un migliore profilo di sicurezza riferito agli effetti gastroenterici ed ematologici, conserva invariato o addirittura aumentato per alcuni sottogruppi di pazienti il rischio di emorragie¹⁴. Qualora il paziente debba essere

sottoposto a chirurgia non cardiaca, le linee guida ESC suggeriscono di rinviare l'intervento chirurgico di 12 e 3 mesi rispettivamente per i pazienti con stent a rilascio di farmaco e non medicato in doppia terapia antiaggregante¹⁵. Non essendo ancora prevista alcuna soluzione nei documenti ufficiali nei casi in cui l'intervento non sia differibile per la comparsa di patologia grave prima dei limiti di tempo citati, molto recentemente sono state proposte strategie terapeutiche "bridging" che prevedono la sospensione della doppia terapia antiaggregante orale 5 giorni prima dell'intervento, sostituita dalla somministrazione e.v. continua di tirofiban. Data la reversibilità del legame di questa molecola con il recettore GP IIb/IIIa piastrinico, il farmaco viene sospeso 4-8 ore prima dell'intervento e ripreso 12 ore dopo sino a quando il paziente non è in grado di riprendere la terapia per via orale^{16,17}.

L'insieme delle evidenze dimostra che il controllo farmacologico con statine della dislipidemia comporta una riduzione del rischio assoluto di recidive di eventi cardiovascolari maggiori pari a circa il 5% per ogni 20 mg/dL di riduzione del colesterolo LDL (LDL-c)¹⁸. Per questo il dosaggio del profilo lipidico completo [colesterolo totale, colesterolo HDL (HDL-c), dei trigliceridi e della apolipoproteina B (apo-B)] è raccomandato già entro le prime 24 ore dal ricovero, possibilmente anche prima della procedura di rivascolarizzazione percutanea coronarica, quindi a lungo termine per il monitoraggio della terapia con statine per raggiungere il target di LDL-c < 100 mg/dL e preferibilmente < 70 mg/dL nei pazienti a rischio più alto¹⁸. Purtroppo la terapia ipolipemizzante è ancora ampiamente sottoutilizzata in prevenzione secondaria, mentre le raccomandazioni sono per una terapia continuativa per mantenere costanti nel tempo i valori target che sono stati documentati per la riduzione del rischio di recidive di eventi ischemici cardiovascolari⁴.

La terapia farmacologica alla dimissione dopo un episodio di SCA deve prevedere l'uso a lungo termine di β -bloccanti e ACE inibitori (o in alternativa di antagonisti recettoriali dell'angiotensina II) sia come trattamento antiipertensivo, con un target < 140/90 nei pazienti non diabetici e < 130/80 nei diabetici e quelli con insufficienza renale cronica, sia in caso

di disfunzione ventricolare sinistra con o senza scompenso cardiaco¹⁹. In quest'ultima condizione il trattamento per entrambi i farmaci è raccomandato in classe I, livello di evidenza A. A seguito di un effetto antiaterogeno recentemente documentato nei soggetti con fattori di rischio per aterosclerosi che comporta una riduzione del rischio di morte del 14% a 5 anni, gli ACE inibitori di provata efficacia (ramipril, perindopril) dovrebbero essere somministrati alle dosi raccomandate anche in assenza di disfunzione ventricolare sinistra per prevenire gli eventi ischemici (Classe IIa; livello di evidenza B)¹⁹.

Il problema della restenosi

Le linee guida europee suggeriscono che ogni paziente dopo un episodio coronarico acuto e in terapia medica ottimale sia sottoposto entro 4-7 settimane dalla dimissione ad un test provocativo non invasivo di valutazione funzionale, di ricerca di eventuale ischemia residua o di aritmie minacciose come preludio alla decisione da prendere sui tempi e modi della ripresa lavorativa e della vita quotidiana di relazione (Classe IIa; livello di evidenza C)¹⁹. Sugeriscono, in particolare, che i pazienti rivascolarizzati con stent coronarico in fase acuta vengano monitorati mediante test provocativi anche per la ricerca dell'eventuale restenosi intrastent²⁰. A tal fine l'impostazione del follow-up è cambiata nel tempo essendo migliorata la epidemiologia di questo fenomeno reattivo la cui incidenza è passata dall'iniziale 40-50% dopo semplice angioplastica con palloncino (POBA), sino al 10-15% attuale con l'uso degli stent a rilascio di farmaco (DES) dopo l'esperienza intermedia con gli stent metallici nudi^{21,22}. L'atteggiamento iniziale che prevedeva per protocollo l'esecuzione di un test provocativo nelle prime settimane ed un secondo verso il sesto mese dopo la procedura è stato oramai abbandonato, almeno come pratica di routine, sia per l'elevata mole di lavoro (in pratica quasi tutti i pazienti con SCA sono trattati in fase acuta con angioplastica e stent) sia per lo sfavorevole rapporto costo/beneficio. Anche in questo caso una corretta stratificazione del rischio di restenosi ci viene in soccorso per migliorare la selezione dei pazienti da sottoporre a test provocativi nel follow-up. Il paziente che

ripresenta sintomi sospetti per ripresa d'angina o addirittura simili a quelli prima della procedura va direttamente al controllo angiografico perché ha un'alta probabilità di avere sviluppato quella che si definisce restenosi clinica²³.

Più problematica, invece, appare la decisione di sottoporre a test provocativi il paziente asintomatico per il quale la documentazione d'ischemia miocardica silente ha lo stesso valore prognostico sfavorevole di quello sintomatico²⁴. Secondo le linee guida statunitensi la prova da sforzo, al cicloergometro o al tappeto rotante, anche se facilmente accessibile, interpretabile e di basso costo non dovrebbe essere applicata, almeno nei primi mesi dopo la procedura, in modo indiscriminato a tutti i pazienti trattati con angioplastica e stent a causa dell'elevata percentuale di falsi positivi che può arrivare sino all'82% nei pazienti asintomatici con patologia monovasale²⁵. La ricerca d'ischemia inducibile mediante treadmill eseguito 6 mesi dopo la procedura per identificare la restenosi silente va riservata solo ai pazienti ad alto rischio di svilupparla come quelli trattati per malattia multivasale o con stent sulla coronaria discendente anteriore prossimale, i diabetici, quelli con disfunzione ventricolare sinistra, quelli con risultato subottimale dell'angioplastica ed infine i pazienti con un'occupazione a rischio²⁵.

Oltre alle classiche indicazioni per i pazienti incapaci di eseguire il test da sforzo o con ECG non interpretabile, i test provocativi associati a tecniche di imaging, come la scintigrafia miocardica nucleare e l'eco stress, per il loro alto valore predittivo positivo e negativo (in media 80-86% e 83-70% rispettivamente nelle due metodiche) sono da considerare nei pazienti asintomatici ad alto rischio di restenosi le metodiche più affidabili, meglio se eseguite tardivamente, del semplice treadmill per la ricerca d'ischemia inducibile, soprattutto in un'epoca in cui la tecnologia DES ha ridotto notevolmente l'incidenza della restenosi dopo impianto di stent^{23,26}.

L'angiografia coronarica computerizzata multistrato è una tecnica di imaging relativamente giovane introdotta per lo studio non invasivo della malattia coronarica, ma attualmente è ancora considerata un test di nicchia per la ricerca della restenosi intrastent sia per il

costo elevato che, soprattutto, per l'incidenza ancora troppo alta di esami non valutabili anche con i sistemi a 64 strati nell'analisi degli stent con diametro ≤ 3 mm²⁷. Utilizzata in casi particolarmente selezionati (stent di grosso diametro in segmenti coronarici prossimali, frequenza cardiaca bassa e stabile, assenza di disturbi tecnici), anche nello screening della restenosi intrastent la metodica mostra un elevato valore predittivo negativo e un non soddisfacente valore predittivo positivo (98% e 63% rispettivamente) essendo la struttura metallica della protesi il principale fattore tecnico limitante l'analisi dettagliata del lume coronarico²⁷.

Il problema della rivascolarizzazione incompleta

Circa la metà dei pazienti con STEMI sottoposti a coronarografia prima dell'angioplastica primaria presenta stenosi più o meno critiche anche in altre coronarie²⁸. Secondo le ultime linee guida statunitensi al momento dell'angioplastica primaria non dovrebbero essere mai trattate arterie non correlate all'infarto nei pazienti emodinamicamente stabili (Classe III-C)²⁰. Tale livello di evidenza potrebbe essere aumentato dopo la recente pubblicazione dei dati del Registro dello Stato di New York, il più ampio studio sistematico con il più lungo follow-up sinora pubblicato, che dimostrano che la mortalità intraospedaliera dei pazienti con STEMI e malattia multivasale emodinamicamente stabili è significativamente più alta quando viene eseguita in fase acuta una procedura di rivascolarizzazione completa invece che del solo vaso colpevole (2.4% vs 0.9%, $p = 0.04$)²⁸. Le linee guida europee per il trattamento dello STEMI aggiungono che «ad eccezione dei pazienti in shock, soltanto la lesione colpevole dovrebbe essere dilatata in fase acuta. La rivascolarizzazione completa delle lesioni non colpevoli può essere eseguita successivamente in rapporto all'ischemia residua»²⁹. È noto che la malattia coronarica multivasale è di per sé un importante fattore predittivo indipendente di prognosi sfavorevole³⁰. Il Registro suddetto, a questo proposito, dimostra anche che i pazienti che completano la rivascolarizzazione delle altre stenosi coronariche con procedure elettive in tempi diversi nei 2 mesi suc-

cessivi al ricovero indice hanno una mortalità a 1 anno significativamente più bassa rispetto a coloro che hanno avuto solo il trattamento della lesione colpevole (1.3% vs 3.3%; $p = 0.04$)²⁸. Attualmente non abbiamo a disposizione variabili cliniche, angiografiche o test provocativi capaci di identificare a priori le lesioni coronariche più a rischio d'instabilità, quindi i pazienti con patologia multivasale e clinicamente stabili dimessi dopo l'angioplastica primaria configurano una popolazione particolare per la quale la decisione di completare la rivascolarizzazione anche delle stenosi non colpevoli è fondata essenzialmente solo su osservazioni di tipo epidemiologico che conferiscono alla patologia coronarica multivasale un peso prognostico sfavorevole. Alcuni dei pazienti con le caratteristiche suddette sarebbero stati candidati ideali per la rivascolarizzazione chirurgica, ma la decisione di procedere in fase acuta alla angioplastica primaria, spesso con applicazione di DES, sposta necessariamente la decisione verso la rivascolarizzazione percutanea, grazie anche alle garanzie di successo dovute dal perfezionamento delle tecniche, dei materiali e dei supporti farmacologici.

Uso dei test funzionali post-procedurali dopo SCA

Nelle ultime linee guida sulla gestione delle SCA-NSTE la Società Europea di Cardiologia ha cambiato in modo sostanziale le precedenti indicazioni alla valutazione funzionale raccomandando in generale di sottoporre tutti i pazienti entro 4-7 settimane dalla dimissione ad un test provocativo, meglio se associato ad una tecnica di imaging, allo scopo di valutare la capacità funzionale, di documentare la presenza e l'estensione d'ischemia residua e l'eventuale induzione di aritmie maligne, tutti fattori che condizionano pesantemente la prognosi a lungo termine¹⁹.

Per quanto riguarda, invece, i pazienti con STEMI le stesse linee guida, in considerazione dell'uso sempre più diffuso dell'angioplastica primaria, raccomandano di eseguire un test da sforzo o uno stress test con tecniche di imaging in regime ambulatoriale entro 4-6 settimane solo se vi è il timore d'ischemia residua nell'area infartuata o in territori sottesi ad altre stenosi coronariche non trattate, oppure nei pa-

zienti che per qualunque motivo non sono stati sottoposti a coronarografia (Classe I; livello di evidenza A)²⁹.

Nel caso di pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica e stent, considerato il basso valore predittivo positivo del test da sforzo migliorato in parte dai test provocativi con tecniche di imaging, le linee guida statunitensi raccomandano di non eseguire tali test in modo indiscriminato ma solo in pazienti selezionati considerati ad alto rischio di restenosi intrastent che sono quelli con malattia coronarica multivasale, con stenosi prossimale del ramo discendente anteriore, con risultato in acuto non ottimale, i diabetici e quelli con bassa frazione d'eiezione²⁵.

Nonostante le linee guida, esiste una grande difformità di comportamento nei vari centri sulla gestione dei pazienti da sottoporre a test provocativi dopo angioplastica coronarica come bene documentato da tre Registri prospettici, multicentrici pubblicati nell'ultimo decennio³¹⁻³³. Il denominatore comune ai vari studi è stato quello di monitorare le indicazioni (elettive o guidate da scelte cliniche), il tasso d'uso, il tipo ed i tempi di esecuzione dei test provocativi sia in pazienti stabili che dopo SCA. Le conclusioni dei tre studi sono unanimemente deludenti. Dai loro dati emerge che la strategia gestionale del follow-up dei pazienti sottoposti ad angioplastica e stent coronarico è molto variegata in quanto:

- ogni centro partecipante ai singoli studi ha un comportamento soggettivo del tutto al di fuori dei suggerimenti espressi nelle linee guida;
- è molto frequente l'uso routinario di un test piuttosto che la sua esecuzione guidata dal profilo di rischio del paziente;
- l'indicazione al test non ha alcuna correlazione con le variabili procedurali che si riferiscono alla sede ed al tipo di lesione trattata;
- non è stato osservato alcun rapporto con il tempo statisticamente più probabile di maggiore incidenza della restenosi, osservata tra 6-12 mesi;
- infine non si è osservato alcun criterio di scelta del test da eseguire in base alla sua capacità predittiva.

Le variabili più frequentemente riportate nei 3

studi, predittive della possibilità di eseguire un test funzionale, sono state l'età e l'appartenenza al centro dove è stata eseguita la procedura, nessuna delle due raccomandata nelle linee guida.

Ad esempio nel registro ROSETTA (Routine versus Selective Exercise Treadmill Testing after Angioplasty) il test funzionale usato nel 75% dei casi è stato il treadmill in pazienti asintomatici entro 10 settimane dall'angioplastica³¹. Se si considera che in questi casi il treadmill ha un valore predittivo positivo del 18% (vale a dire che nell'82% dei casi dà una risposta falsamente positiva) e che il picco temporale di sviluppo della restenosi si registra intorno a 6 mesi dopo la procedura, appare evidente la totale inutilità di una tale strategia sul piano decisionale clinico.

Tuttavia, l'atteggiamento mentale non è cambiato nel tempo. Nel Registro italiano AFTER pubblicato lo scorso anno, le indicazioni ad un test provocativo dopo angioplastica differivano da un Centro all'altro tra i partecipanti al Registro, ma soprattutto deludente è l'osservazione che circa 2/3 dei pazienti aveva un'indicazione al test in classe III delle linee guida³³.

Valutazione seriata della funzione ventricolare sinistra

I dati raccolti nel BLITZ-3 mostrano che il 78% dei pazienti ricoverati in Unità Coronarica è sottoposto ad indagine ecocardiografica per la valutazione della funzione e della cinesia globale e segmentaria del ventricolo sinistro³⁴. Tuttavia, la iniziale normalità dei parametri misurati non dovrebbe essere considerata predittiva di un decorso successivo favorevole in ogni caso. È stato osservato che circa 1/3 dei pazienti dimessi vivi dopo STEMI va incontro ad un processo di rimodellamento della geometria del ventricolo sinistro che viene evidenziato al controllo ecocardiografico a 6 mesi, nonostante la ripresa della funzione globale e segmentaria in fase acuta³⁵. La dilatazione ventricolare, vuoi che sia già presente in fase acuta o che si sviluppi successivamente, è documentata essere una variabile indipendente predittiva di significativa maggiore mortalità cardiovascolare e della comparsa di insufficienza cardiaca al follow-up rispetto ai pazienti con volu-

mi ventricolari normali³⁵. Considerata tale rilevanza prognostica, il controllo ecocardiografico seriato nei primi mesi dopo l'infarto appare una strategia raccomandabile per la identificazione precoce dei pazienti a rischio di evoluzione verso la dilatazione ventricolare.

La mancata riperfusione tissutale a livello microvascolare, comunque valutata o con metodo angiografico o con ultrasuoni, nonostante la precoce e sostenuta ricanalizzazione dell'arteria epicardica occlusa ottenuta con la PTCA primaria, è stata ritenuta responsabile non solo della comparsa tardiva del rimodellamento ventricolare sinistro, con il suo valore prognostico negativo come già detto, ma anche della precoce elevazione delle concentrazioni plasmatiche dei peptidi natriuretici. Tali sostanze, la cui dismissione da parte dei cardiomiociti è espressione del carico ischemico e della tensione parietale del ventricolo sinistro, sono state correlate a loro volta ad un decorso sfavorevole sia in termini di mortalità che d'incidenza di scompenso cardiaco³⁶⁻³⁹.

La concentrazione plasmatica di BNP ≥ 80 pg/ml, presente già nella fase ospedaliera della SCA o comparsa a 4 o 12 mesi successivi, è risultata significativamente correlata ad un rischio maggiore di morte e di nuova insorgenza di scompenso cardiaco a lungo termine, ma non a recidiva di infarto miocardico, rispetto a valori di BNP inizialmente < 80 pg/ml, o ritornati tali successivamente nel follow-up, in oltre 3.400 pazienti con STEMI o NSTEMI arruolati nello studio A to Z⁴⁰.

In conclusione, considerato il valore prognostico equivalente delle elevate concentrazioni dei peptidi natriuretici BNP e del suo frammento stabile, inattivo NT-proBNP e della dilatazione ventricolare sinistra, la determinazione seriata degli ormoni natriuretici si può considerare, per la più facile disponibilità ed esecuzione, come surrogato della valutazione strumentale con ultrasuoni per il monitoraggio a lungo termine dei pazienti dopo una SCA⁴¹. Infine, da un recente studio retrospettivo su un'ampia casistica di pazienti con ogni tipo di SCA da un unico centro è emersa anche una significativa correlazione diretta tra le concentrazioni di NT-proBNP al quarto quartile ed il massimo beneficio prodotto dalla terapia con inibitori del sistema renina-angiotensina sull'incidenza di morte per tutte le

cause, recidiva di infarto e ospedalizzazione per scompenso cardiaco ad un follow-up mediano di 585 giorni⁴².

Conclusioni

A fronte di un decorso ospedaliero migliore rispetto al passato grazie alle nuove e più aggressive strategie terapeutiche sia farmacologiche che interventistiche, i pazienti che hanno subito un evento coronarico acuto mantengono, tuttavia, ancora per lungo tempo un alto rischio di morte maggiore per quelli con SCA-NSTE rispetto a quelli con STEMI.

Dopo la fase acuta della malattia che si completa in 1-3 mesi, il paziente entra in una fase di stabilità durante la quale, per una ottimale allocazione delle risorse economiche, la stretta osservazione clinica e le valutazioni strumentali ripetute vanno effettuate nei pazienti che risultano a più alto rischio di ripetere eventi ischemici gravi, riservando un'attenzione più

diluata nel tempo ai pazienti a basso rischio. In particolare, le osservazioni ravvicinate hanno lo scopo di monitorare l'aderenza del paziente alla terapia e soprattutto di verificare quanto persuasivo sia stato il medico quando ha esposto al paziente i consigli sulle modificazioni dello stile di vita per un'efficace prevenzione secondaria.

Con l'allungamento dell'età media sono sempre più frequenti i pazienti anziani ricoverati per SCA, i quali, assieme ai diabetici, a quelli con insufficienza renale, pregressa patologia ischemica rappresentano una sfida particolare per il cardiologo in quanto, oltre a riassumere spesso nella stessa persona tutte le patologie precedenti, sono già per il fatto anagrafico ad alto rischio di ricorrenza di eventi. Ed è proprio verso queste categorie di pazienti che vanno indirizzate le maggiori attenzioni cliniche, valutando singolarmente l'opportunità e la frequenza di esecuzione di esami strumentali onde individuare precocemente i soggetti

BIBLIOGRAFIA

1. FIC. Documento di consenso. Sindromi coronariche acute senza soprallivellamento del tratto ST. Workshop I. *Giorn Ital Cardiol* 2009;10 Suppl 1: 35
2. TANEJA AK, COLLINSON J, FLATHER MD et Al: Mortality following non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: 4 years follow-up of the PRAIS UK Registry (Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the UK). *Eur Heart J* 2004;25:2013-2018
3. DE BAEKER G, AMBROSIONI E, BORCH-JOHNSEN K et Al: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601-1610
4. SMITH SC JR, ALLEN J, BLAIR SN et Al: AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006;113:2363-2372
5. CANNON CP, WEINTRAUB WS, DEMOPOULOS LA et Al: Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879-1887
6. SAMARA FF, KIMMEL SE, KIZER JR, GOYAL A, WADE M, BODEN WE: Usefulness of the TIMI risk score in predicting both short- and long-term outcomes in the Veterans Affairs Non-Q-wave Myocardial Infarction Strategies in-Hospital (VANQWISH) trial. *Am J Cardiol* 2002;90:922-926
7. TANG EW, WONG CK, HERBISON P: Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2007;153:29-35
8. ANDERSON JL, ADAMS CD, ANTMAN EM et Al: ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (writing committee to revise the 2002 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction). *Circulation* 2007;116:803-877
9. KLEM I, HEITNER JF, SHAH DJ et Al: Improved detection of coronary artery disease by stress perfusion cardiovascular magnetic resonance with the use of delayed enhancement infarction imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1630-1638

10. RASMUSSEN JN, CHONG A, ALTER DA: Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007;297:177-186
11. IAKOVOU I, SCHMIDT T, BONIZZONI E et Al: Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126-2130
12. YUSUF S: Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet* 2002;360:2-3
13. LAINE L, HENNEKENS C: Proton pump inhibitors and clopidogrel interaction: fact or fiction? *Am J Gastroenterol* 2010;105:34-41
14. WIVIOTT SD, BRAUNWALD E, MCCABE CH et al FOR THE TRITON-TIMI 38 INVESTIGATORS: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015
15. POLDERMANS D, BAX JJ, BOERSMA E et Al: Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Management in Non-Cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2009;30:2769-2812
16. SAVONITTO S, D'URBANO M, CARACCILO M et Al: Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of "bridging" antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth* 2010;104:285-291
17. ABUALSAUD AO, EISENBERG MJ: Perioperative management of patients with drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:131-142
18. GRUNDY SM, CLEEMAN JI, MERZ CN et Al: Implication of recent clinical trials for the National Cholesterol Education program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239
19. BASSAND JP, HAMM CW, ARDISSINO D et Al for the Task Force for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology: Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598-1660
20. SMITH SC JR, FELDEMAN TE, HIRSHFELD JW JR et Al: ACC/AHA/SCAI 2005 guidelines update for percutaneous coronary intervention – summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to update the 2001 guidelines for percutaneous coronary intervention). *J Am Coll Cardiol* 2006;47:216-235
21. KASTRATI A, MEHILLI J, DIRSCHINGER J et Al: Restenosis after coronary placement of various stent types. *Am J Cardiol* 2001;87:34-39
22. KIRTANE AJ, GUPTA A, IYENGAR S et Al: Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation* 2009;119:3198-3206
23. GIEDD KN, BERGMANN SR: Myocardial perfusion imaging following percutaneous coronary intervention. The importance of restenosis, disease progression, and directed reintervention. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:328-336
24. COHN PF, FOX KM: Silent myocardial ischemia. *Circulation* 2003;108:1263-1277
25. GIBBONS RJ, BALADY GJ, BRICKER JT et Al: ACC/AHA 2002 Guidelines update for exercise testing – summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to update the 1997 exercise testing guidelines). *Circulation* 2002;106:1883-1892
26. CHEITLIN MD, ARMSTRONG WF, AURIGEMMA GP et Al: ACC/AHA/ASE 2003 guidelines update for the clinical application of echocardiography – summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to update the 1997 guidelines for clinical application of echocardiography). *J Am Coll Cardiol* 2003;42:954-970
27. SCHROEDER S, ACHENBACH S, BENDEL F et Al: Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements. Report of a Writing Group deployed by Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:531-556
28. HANNAN EL, SAMADASHVILI Z, WALFORD G et Al: Culprit vessel percutaneous coronary intervention versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction patients with multivessel disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:22-31
29. VAN DE WERF F, BAX J, BETRIU A et Al: Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909-2945
30. SORAJJA P, GERSH BJ, COX DA et Al: Impact of multivessel disease on reperfusion success and clinical outcome in patients undergoing primary percutaneous coronary interventions for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:1709-1716
31. EISENBERG MJ, SCHECTER D, LEFKOVITS J et Al: Use of routine functional testing after percutaneous transluminal coronary angioplasty: re-

- sults from the ROSETTA Registry. *Am Heart J* 2001;141:837-846
32. WIENBERGEN H, GITT AK, SCHIELE R et Al: Actual clinical practice of exercise testing in consecutive patients after non-ST-elevation myocardial infarction: results of the acute coronary syndromes registry. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:457-463
 33. MAZZAROTTO P, PRISTIPINO C, BURZOTTA F et Al: The use of functional tests and planned coronary angioplasty after percutaneous coronary revascularization in clinical practice. Results from the AFTER multicenter study. *Intern J Cardiol* 2009;137:151-157
 34. CASELLA G, CASSIN M, CHIARELLA F et Al ON BEHALF OF THE BLITZ-3 INVESTIGATORS: Epidemiology and pattern of care of patients admitted to Italian Intensive Cardiac Care units: the BLITZ-3 registry. *J Cardiovasc Med* 2010;11:450-461
 35. BOLOGNESE L, NESKOVIC AN, PARODI G et Al: Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty. Patterns of left ventricular dilatation and long-term prognostic implications. *Circulation* 2002;106:2351-2357
 36. DE LEMOS JA, MORROW DA, BENTLEY JH et Al: The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014-1021
 37. BUCHNER S, DEBL K, BARLAGE et Al: Dynamic changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention: a marker of ischemic burden, reperfusion and outcome. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:875-881
 38. ROSSETTI E, MARIANI M, POLI A et Al: NT pro-B-type natriuretic peptide levels are related to microvascular reperfusion in patients undergoing direct percutaneous transluminal coronary angioplasty for anterior ST-segment elevation myocardial infarction. *J Cardiovasc Med* 2010;11:359-364
 39. BOLOGNESE L, CARRABBA N, PARODI G et Al: Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodeling and long-term clinical outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:1121-1126
 40. MORROW DA, DE LEMOS JA, BLAZING MA et Al FOR THE A TO Z INVESTIGATORS: Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide testing during follow-up of patients with unstable coronary artery disease. *JAMA* 2005;294:2866-2871
 41. MORROW DA, BRAUNWALD E: Future of biomarkers in acute coronary syndrome: moving toward a multimarker strategy. *Circulation* 2003;108:250-252
 42. SQUIRE I, QUINN P, NARAYAN H et Al: Identification of potential outcome benefit from ACE inhibition after acute coronary syndrome: a biomarker approach using N-terminal BNP. *Heart* 2010;96:831-837

COUNSELING E RIABILITAZIONE: LAST BUT NOT THE LEAST

Raffaele Griffo

Direttore UOC Cardiologia Riabilitativa ASL 3 "Genovese", Ospedale La Colletta, Arenzano

Introduzione

L'intervento di cardiologia riabilitativa (CR) è un processo assistenziale multifattoriale post-acuzie, che ha il fine di favorire la stabilità clinica, ridurre le disabilità conseguenti alla malattia e alla sua fase acuta, supportare il mantenimento e la ripresa di un ruolo attivo nella società, con gli obiettivi di ridurre il rischio di successivi eventi cardiovascolari, migliorare la qualità della vita e la sopravvivenza attraverso un intervento strutturato di prevenzione secondaria¹⁻³. Questo processo si declina in concreto in un percorso che comprende un adeguato intervento clinico-valutativo-terapeutico e l'esercizio fisico combinato con un supporto educativo e psico-comportamentale sullo stile di vita e l'aderenza a lungo termine (*comprehensive rehabilitation*)^{4,5}.

Le evidenze di efficacia

La CR, nelle sue diverse modalità organizzative, è fortemente raccomandata dalle Linee Guida di tutte le Società scientifiche cardiologiche e di organismi indipendenti (SIGN, HAS, RCGPs, CMS, NHS) nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica: esiti di infarto miocardico acuto (IMA), angina pectoris stabile, esiti di rivascolarizzazione miocardica meccanica (PCI) o chirurgica (CABG). Queste indicazioni si basano su prove di efficacia documentate dal Cochrane Database of Systematic Reviews⁶ del 2000 che dimostra una riduzione di mortalità per tutte le cause tra il 27% (solo esercizio fisico) e il 13% (CR omnicomprensiva), di mortalità cardio-vascolare (CV) tra il 31% e il 26%, e dell'evento combinato mortalità + infarto non fatale + rivascolarizzazione del 20%. Anche una successiva ed esauriente meta-analisi⁷ conferma una riduzione del 20% della mortalità totale e del 26% di quella CV,

con un significativo miglior controllo dei principali fattori di rischio modificabili (colesterolo totale, fumo, pressione sistolica, sedentarietà) e un effetto favorevole sulla qualità di vita. Negli ultimi anni si sono rese disponibili in letteratura ulteriori evidenze (trial randomizzati, meta-analisi, linee guida indipendenti e delle società scientifiche, documenti di consenso e di raccomandazione, rassegne) che, senza voler entrare nello specifico dell'intervento (già ben definito in letteratura)⁸, hanno ampiamente confermato gli effetti oltremodo favorevoli della CR in questi pazienti. Per una revisione dettagliata, si rinvia ad una precedente pubblicazione⁹ e alla tabella I.

Dalle linee guida al mondo reale: i motivi di un evidente sotto-utilizzo

Tutte le più recenti survey sottolineano come la CR sia un intervento tra i più costo-efficaci e nel contempo meno praticato nel percorso di cura del cardiopatico con una costante evidenza di un utilizzo molto diverso nei differenti

Tabella I Impatto della CR per diagnosi

Diagnosi	Capacità funzionale	Qualità della vita	Morbilità	Mortalità
IMA	+++	+++	++	+++
CABG	+++	+++	++	++
Angina	+++	+++	++	++
PCI	+++	++	+	?
SC	+++	++	+	?
Trapianto di cuore	+++	++	?	?
Chirurgia valvolare	+++	++	?	?

+++ = chiara evidenza di beneficio; ++ = buona evidenza di beneficio;

+ = evidenza limitata di beneficio; ? = non chiara evidenza di beneficio.

Per abbreviazioni: vedi testo

quadri clinici della cardiopatia ischemica: nel Regno Unito il 73% dei cardio-operati riceve un intervento di CR contro il 45-67% dei pazienti post-IMA o PCI¹⁰, negli USA il 31% dei post-CABG contro il 13.9% dei pazienti dopo IMA¹¹, in Italia, a fronte di un 75% di post-CABG, solo l'8-12% post-IMA e il 4% post-PCI¹². I motivi di questo sotto-utilizzo sono certamente culturali (formazione e aggiornamento orientati all'acuzie e fortemente centrate su nuove e costose tecnologie, sovrastima in termini di efficacia definitiva degli interventi in fase acuta, "incertezza" sulle corrette indicazioni alla CR, non percezione di un vantaggio ulteriore rispetto alla *usual care*) e anche legati ad un atteggiamento poco favorevole del paziente, spesso non informato dei benefici dell'intervento, che percepisce solo come un ulteriore passaggio sanitario poco gradito, modestamente motivato al cambiamento dello stile di vita ritenuto difficile da perseguire, e in cui spesso coesistono problemi familiari, lavorativi, logistici e di trasporto. Ma il vero ostacolo è sicuramente quello organizzativo: esiste un'obiettivo carenza di strutture dedicate alla CR (in particolare, come vedremo, di quelle ambulatoriali, a causa di un sistema di remunerazione a prestazione che privilegia gli interventi ad alta intensità assistenziale). Ulteriore elemento di osservazione nel mondo reale è che i pazienti che maggiormente potrebbero giovare di un programma di CR, cioè i più anziani, i complicati, i più gravi, quelli con comorbidità, i depressi/ansiosi, con indice di deprivazione sociale più elevato, le donne, sono ancora oggi quelli più frequentemente esclusi dall'intervento riabilitativo.

L'offerta di CR è adeguata al bisogno?

Dalla survey dell'IACPR-GICR, ISYDE-2008¹², risultano attivi nel nostro Paese 190 centri di CR (+70% negli ultimi dieci anni), 1 ogni 300.000 abitanti. Dei 165 centri che hanno fornito informazioni (sia strutturali che su pazienti dimessi nelle due settimane di survey), 103 sono degenziali con una dotazione di 2.421 posti-letto (degenza media di 18 gg) e 352 posti-letto di day-hospital (durata media della CR di 23 giorni). Di essi solo il 50% offre programmi anche ambulatoriali e i centri esclusivamente ambulatoriali sono meno del 20% del totale

(con durata media dell'intervento di circa 3 mesi). Nelle due settimane della survey sono stati dimessi 2.281 pazienti dopo CR, con una proiezione annuale di accoglienza pari a circa 60.000 pazienti. Per quanto riguarda le indicazioni, ben il 55.8% dei pazienti erano post-cardiochirurgici (30.1 dopo bypass aorto-coronarico, 15.8 dopo chirurgia valvolare, 7.5 dopo CABG + chirurgia valvolare, 2.4 dopo chirurgia dell'aorta toracica) a fronte di un 8.8% dopo IMA, 14.2% dopo PCI e 1.8% per angina pectoris (le altre indicazioni riguardavano per il 12.5% pazienti dopo episodio di scompenso cardiaco acuto e per il 5.9% dopo altri eventi cardiovascolari). Questi dati, proiettati sul periodo di un anno, testimoniano la capacità globale della rete riabilitativa di offrire circa 35.000 interventi dopo cardiocirurgia e 15.000 dopo IMA/PCI, a fronte di un bisogno di oltre 45.000 cardiocirurgici, 90.000 IMA e oltre 120.000 dopo PCI. Pur ammettendo un'ampia sovrapposizione tra i tre gruppi, si tratta in ogni caso di una richiesta superiore ad almeno 200.000 casi per anno.

Il paziente post-rivascolarizzazione chirurgica e CR: un bisogno (quasi) soddisfatto

La discrepanza tra domanda e offerta è, come già ricordato, minore per i cardio-operati, di cui il 72% riceve un programma strutturato di CR (per l'80% degenziale). In questi pazienti un passaggio precoce in CR degenziale permette una appropriata gestione clinica, un più rapido recupero funzionale, e contemporaneamente l'ottimizzazione terapeutica e l'avvio di un programma multidimensionale di prevenzione secondaria. Si tratta di pazienti che per il 47% hanno più di 70 aa, per il 67% hanno più di una comorbidità, per oltre il 30% sono all'ingresso clinicamente instabili o disabili, per il 35% hanno una FE < 35%, e che nel 39% presentano almeno una complicanza di rilievo clinico durante la CR¹³. Non a caso la letteratura riporta in questi pazienti così complessi, un'incidenza di re-ospedalizzazione precoce, in caso di assenza di un intervento riabilitativo, molto rilevante: pari al 15.3% a 30 gg¹⁴, 18% a 6 settimane¹⁵, 26% a 2 mesi¹⁶ e 63% nel primo anno¹⁵, in buona parte per complicanze cardiologiche. Su questo problema, saranno a breve

disponibili dati italiani, relativi a questo e ad altri indicatori di esito, grazie alla survey ICA-ROS che indaga con molta accuratezza gli eventi nell'anno successivo all'intervento riabilitativo in 1.450 pazienti rivascolarizzati, di cui il 68% con CABG e il 32% con PCI¹⁷.

Il paziente post IMA/PCI e la riabilitazione cardiologica: tra illusioni e realtà

Il razionale di un intervento precoce di CR dopo IMA, oltre che poggiare sulle citate evidenze di significativo miglioramento della prognosi nel medio-lungo termine, è ancora oggi molto forte (tabella II).

A ciò si aggiunge che, nel mondo reale, l'epidemiologia e la prognosi dell'IMA nella fase immediatamente successiva all'acuzie sono oggi ben diverse rispetto a 10 anni fa: la mortalità intra-ospedaliera si è certamente ridotta in modo significativo, ma è altrettanto documentato che quella a 30 giorni dall'evento è significativamente aumentata. Una recente analisi sul database Medicare, relativo a circa tre milioni di pazienti con IMA¹⁸ riporta infatti che tra il 1995 ed il 2006 la mortalità intra-ospedaliera è passata dal 14.6% al 10.1% mentre quella a 30 giorni si è ridotta solo dal 18.9% al 16.1%. Conseguentemente, la mortalità dalla dimissione al 30° giorno è aumentata, dal 4.3% al 6%, nello stesso periodo di tempo. Il perché di questo incremento, confermato anche da numerosi altri studi epidemiologici, è verosimilmente da ricercare nell'interazione tra il progressivo miglioramento dei trattamenti della fase acuta ed il progressivo peggioramento nel tempo delle caratteristiche di base dei pazienti, sempre più anziani e con maggiori comorbidità: per effetto di ciò, la mortalità ospedaliera si è ridotta malgrado il rischio di base più alto, ma la successiva maggiore incidenza di complicanze tardive (in particolare, dello scompenso

cardiaco) determina poi un peggioramento della prognosi a breve e medio termine¹⁹. È quindi evidente come sia necessario, in particolare nei sottogruppi ad alto rischio, avviare prioritariamente questi pazienti ad un percorso riabilitativo e rivalutativo che ne migliori la prognosi.

Sulla base di questi dati, è quindi evidente la necessità di ripensare in un modo organizzativamente flessibile a come rispondere ai bisogni riabilitativi e preventivi dei "differenti" pazienti dopo IMA: in tutti, PCI o meno, si impone un intervento omnicomprensivo, di comprovata efficacia, ma da svolgere con livelli di complessità organizzativa differente (quest'ultima anche in base alle disponibilità locali) e sempre "tailored" sui bisogni e sulla complessità clinica del singolo paziente post-acuzie coronarica. Vanno quindi offerti interventi di continuità assistenziale in degenza ai pazienti a rischio alto (tabella III) nella fase immediatamente successiva al ricovero in acuzie, quando ragionevolmente il beneficio ottenuto dall'intervento riabilitativo sarà ancora maggiore, e interventi ambulatoriali per i pazienti a rischio medio-basso, per i quali è comunque ben documentato un vantaggio consistente a lungo termine.

Se la risposta assistenziale al paziente ad alta complessità da parte della attuale rete della CR appare adeguata (a patto però di perseguire sempre un'appropriata selezione dei pazienti), essa è invece del tutto inadeguata per i pazienti a minore complessità, che peraltro rappresentano ben il 60-70% di tutti i sopravvissuti ad IMA. Come rispondere a questo bisogno è la vera sfida oggi della CR e le proposte possono essere diverse e complementari. Il punto di partenza è un'accurata lettera di dimissione per il medico curante che enfatizzi, oltre alla diagnosi e al decorso della fase acuta, anche il profilo di rischio clinico e di progressione dell'aterosclerosi, gli obiettivi specifici di pre-

Tabella II Attività e razionale della Cardiologia riabilitativa post-acuzie coronarica

- Training fisico per il miglioramento della capacità funzionale
- Ottimizzazione terapeutica per la prevenzione secondaria
- Counseling motivazionale per modificare lo stile di vita e supportare l'aderenza alla terapia
- Follow up clinico e strumentale per la valutazione del rimodellamento ventricolare sinistro, dell'insufficienza mitralica, dell'ischemia residua, dell'indicazione a devices

Tabella III Pazienti complessi o complicati

Definiti in base alla presenza di:

- a) Complicanze della fase acuta: scompenso cardiaco (classe NYHA > II o FE < 35%), instabilità emodinamica durante attività motoria, aritmie iper-ipocinetiche severe per valutazione ad impianto di devices, recidive ischemiche precoci o con necessità di re-intervento
- b) complicanze evento-correlate: stroke/TIA/deficit cognitivi, insufficienza epatica/renale, embolie polmonari o periferiche, versamenti pleuro-pericardici rilevanti, infezioni sistemiche, ferite/accessi complicati o decubiti
- c) riacutizzazioni di comorbidità (pregresse malattie vascolari, neurologiche, depressione maggiore, BPCO, insufficienza respiratoria cronica, diabete complicato, insufficienza renale, riacutizzazioni di altre co-morbidità, disautonomie o fragilità, necessità di trattamenti farmacologici, anche nutrizionali complessi, e interventi riabilitativi individuali
- d) dimissione tardiva dal reparto per acuti per prolungata degenza in Rianimazione/Terapie Intensive per assistenza respiratoria/cardiaca strumentale
- e) anamnesi di progressi IMA/CABG/PCI
- f) difficoltà logistiche/ambientali/socio-assistenziali (assenza di care-giver, problemi psico-socio-sanitari che rendano complessa la dimissione o la ritardino)
- g) rivascularizzazione incompleta, elevato profilo di rischio per eventi ricorrenti

venzione secondaria per il singolo paziente (con target e periodicità di controlli), la titolazione da perseguire per la terapia farmacologica, le specifiche norme alimentari, sul peso, sull'attività fisica e sul fumo, e infine sul percorso post-acuzie per esami e controlli. Da sola però non è certo sufficiente: ad essa deve seguire un diverso assetto organizzativo delle cardiologie per acuti (o delle cardiologie del territorio) che assicurino, come suggerito dal documento FIC sulla struttura ed organizzazione della Cardiologia «... in ogni unità della rete ospedaliera cardiologica per acuti... la presenza di un Centro di riferimento di Cardiologia Riabilitativa che è preferibilmente allocato in contiguità o in collegamento, e strutture cardiologiche prevalentemente ambulatoriali nel-

le UTIC (Ambulatorio di Prevenzione & Riabilitazione)...». L'abituale riluttanza delle UTIC ad attivare questa tipologia di ambulatorio, giustificandola con la "solita" inadeguatezza delle risorse umane, può essere in qualche modo superata affidando la gestione di questo ambulatorio ad un prevalente intervento infermieristico, che assicuri un adeguato counseling o al momento della dimissione ospedaliera e/o a breve termine (comunque entro i primi giorni o settimane dalla dimissione) per favorire un miglioramento degli outcome clinici (re-ospedalizzazioni, accessi al DEA) attraverso una maggiore attenzione (e consapevolezza del paziente) al percorso valutativo-diagnostico-terapeutico e alla sua aderenza allo stile di vita e ai farmaci.

BIBLIOGRAFIA

1. WORLD HEALTH ORGANISATION EXPERT COMMITTEE: Rehabilitation after cardiovascular disease with special emphasis on developing countries. Technical Report Series Geneva. WHO 1993; Technical Report Series No 831
2. WENGER NK, FROELICHER ES, SMITH LK et Al: Cardiac rehabilitation. Clinical Practice Guidelines No 17. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research and NHLBI. AHCPR Publication No 96-0672. October 1995
3. FEIGENBAUM E, CARTER E: Cardiac rehabilitation services. Health technology assessment report 1987, no. 6. Rockville, MO: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Center for Health Services Research and Health Care Technology Assessment DHSS publication 1998; no. PHS 88-3427
4. AGENZIA PER I SERVIZI SANITARI REGIONALI: Linee Guida Nazionali su Cardiologia Riabilitativa e Prevenzione Secondaria delle malattie cardiovascolari. *Monaldi Arch Chest Dis* 2006;66:81-116; www.gicr.it; www.pnlg.it
5. SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN): N 57 Cardiac Rehabilitation. *A national clinical guideline 2002*; www.sign.ac.uk
6. JOLLIFFE J, REES K, TAYLOR RRS et Al: Exercise-

- based rehabilitation for coronary heart disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 4. Art. No.: CD001800. doi: 10.1002/14651858.CD001800
7. TAYLOR RS, BROWN A, EBRAHIM S et Al: Exercise-Based Rehabilitation for patients with Coronary Heart Disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled Trials. *Am J Med* 2004;116:682-692
 8. PIEPOLI M, CORRÀ U, BENZER W et Al: Secondary Prevention through Cardiac Rehabilitation. From knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac rehabilitation Section of the EACPR. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:1-17
 9. GRIFFO R, GIGLI G, BERTOLI D et Al: La Riabilitazione Cardiologica: dall'appropriatezza clinica e quella organizzativa. Aggiornamento e revisione critica della letteratura e proposte operative. *Monaldi Arch Chest Dis* 2009;72:47-63
 10. PAGANO D, FREEMANTLE N, BRIDGEWATER B et Al: Social deprivation and prognostic benefits of cardiac surgery: observational study of 44 902 patients from five hospitals over 10 years. *BMJ* 2009;338:b902, doi:10.1136/bmj/b902
 11. RANDAL J THOMAS: Cardiac Rehabilitation/Secondary Prevention programs: a raft for the rapids: why have we missed the boat? *Circulation* 2007;116:1644-1646
 12. TRAMARIN R, AMBROSETTI M, DE FEO S et Al ON BEHALF OF THE ISYDE-2008 INVESTIGATORS OF IACPR-GICR: The Italian Survey on Cardiac Rehabilitation – 2008. Part 3: National availability. *Monaldi Arch Chest Dis* 2008;70:e1-e31
 13. DE FEO S, TRAMARIN R, AMBROSETTI M et Al: Influence of LV function on cardiac rehabilitation program from the Italian Survey on Cardiac Rehabilitation (ISYDE-2008). *Europrevent* 2009
 14. HANNAN EL, RACZ MJ, WALFORD G et Al: Predictors of readmission for complications of coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 2003;290:773-780
 15. LUBITZ JD, GORNICK ME, MENTNECH RM, LOOP FD. Rehospitalization after coronary revascularization among Medicare beneficiaries. *Am J Cardiol* 1993;72:26-30
 16. COWPER PA, PETERSON ED, DELONG ER et Al: Impact of early discharge after coronary artery bypass graft surgery on rates of hospital readmission and death. The Ischemic Heart Disease (IHD) Patient Outcome Reserch Team (PORT) investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:908-913
 17. GRIFFO R, FATTIROLI F, TEMPORELLI PL, TRAMARIN R: The italian survey on cardiac rehabilitation and secondary prevention after cardiac revascularization: ICAROS Study: Rationale and Design. *Monaldi Arch Chest Dis* 2008;70: 99-106
 18. KRUMHOLTZ HM, WANG Y, CHEU J et Al: Reduction in acute myocardial infarction mortality in the United States. Risk standardized mortality rates from 1995-2006. *JAMA* 2009;302(7):767-773
 19. EZEKOWITZ JA, KAUL P, BAKAL JA et Al: Declining In-Hospital Mortality and Increasing Heart Failure Incidence in Elderly Patients With First Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:13-20

LA "CORRENTE TARDIVA DEL Na^+ " NELLA FISIOPATOLOGIA CARDIACA

Antonio Zaza

Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze, Università degli Studi di Milano-Bicocca

In tempi relativamente recenti si è osservato che il miocardio prelevato dal cuore scompen-sato, o soggetto a rimodellamento post-infar-tuale^{1, 2}, presenta un patologico aumento di una componente della corrente di Na^+ (I_{Na}) denominata corrente "persistente" o "tardiva" (in inglese: "Late Na^+ Current", I_{NaL}). Tale anomalia è stata messa in relazione con alterazioni dell'omeostasi cellulare del Na^+ , considerate di elevato significato nella fisiopatologia della contrattilità³. In generale, l'aumento di I_{NaL} fa parte dei fenomeni che caratterizzano la risposta stereotipa del miocardio a stimoli patogenetici di varia natura e che ne condizionano il "rimodellamento" funzionale e strutturale. La I_{NaL} rappresenta quindi un potenziale "bersaglio" terapeutico.

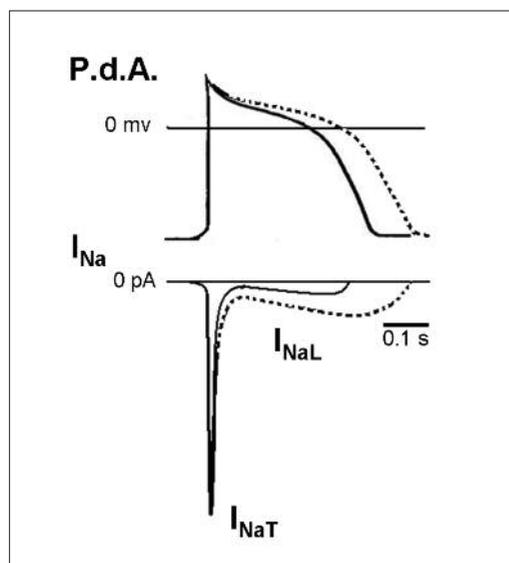


Figura 1 Rappresentazione schematica delle componenti della corrente di Na^+ (I_{Na}) in relazione con il potenziale d'azione (P.d.A.). La I_{Na} comprende una componente transiente (I_{NaT}) e una tardiva (I_{NaL}), derivata dall'incompleta inattivazione del canale durante la depolarizzazione. L'aumento della I_{NaL} (linea tratteggiata) prolunga la durata del potenziale d'azione.

Natura della corrente tardiva di Na^+

La corrente di Na^+ (I_{Na}) comprende una componente "transiente" (I_{NaT}) limitata alla fase di depolarizzazione rapida del potenziale d'azione (2-5 ms) e una piccola componente "persistente" (I_{NaL}). I_{NaT} è essenziale alla propagazione del potenziale d'azione; I_{NaL} fornisce corrente depolarizzante durante tutto il plateau del potenziale d'azione influenzandone la durata (figura 1). Fisiologicamente I_{NaL} ha ampiezza molto piccola ($< 1\%$ di I_{NaT}) ed è funzionalmente significativa solo nelle cellule componenti il sistema di conduzione ventricolare (cellule di Purkinje). La presenza di I_{NaL} corrisponde a una instabilità dell'"inattivazione", il processo che "spegne" quasi completamente la I_{Na} pochi millisecondi dopo l'inizio del potenziale d'azione ed è responsabile della breve durata della componente I_{NaT} . Un aumento di I_{NaL} corrisponde ad incremento di tale instabilità, che permette un seppur piccolo flusso di Na^+ per tutta la durata della depolarizzazione (si immagina un tappo che perde). Fino ad ora si sono individuati due meccanismi molecolari potenzialmente causa di aumento della I_{NaL} : l'aumento di ROS^{4,5} e l'attivazione, da parte del Ca^{2+} citosolico, dell'enzima Ca-calmodulina chinasi (CaMKII)⁶. Entrambe queste condizioni hanno elevata probabilità di verificarsi in presenza di sofferenza cellulare, il che può spiegare perché l'aumento di I_{NaL} accomuni malattie del miocardico con diversa eziologia. Uno spiccato aumento della I_{NaL} consegue anche a mutazioni del canale del Na^+ ed è all'origine della sindrome aritmogena congenita LQT3⁷.

Conseguenze dell'aumento di I_{NaL}

Una variazione del passaggio di ioni attraverso la membrana cellulare ha due conseguenze con significato funzionale distinto:

1. cambia la velocità di variazione del potenziale di membrana (altera la durata del potenziale d'azione);
2. cambia il bilancio dei flussi destinati a mantenere costante la composizione dell'ambiente intracellulare (omeostasi ionica).

Un aumento di I_{NaL} causa rallentamento della ripolarizzazione e, quindi, un prolungamento del potenziale d'azione (figura 1) (rilevabile all'ECG come aumento del QTc). La ripolarizzazione dipende dal bilancio fra correnti diverse, la cui intensità è fortemente condizionata dalla velocità di variazione del potenziale di membrana⁸. Un anormale rallentamento della ripolarizzazione altera questo bilancio e conduce alla genesi di fenomeni a chiaro significato aritmogeno, quali i post-potenziali precoci (EADs)⁹ e l'aumento della variabilità spaziale e temporale del periodo refrattario^{10, 11}. Non sorprende, quindi, che l'aumento di I_{NaL} causi direttamente tali fenomeni e ne faciliti l'induzione da parte di altri farmaci^{12, 13}.

Il flusso di ioni che attraversa la membrana cellulare (in moli/sec) dipende sia dall'ampiezza della corrente, che dalla sua durata. I_{NaL} ha ampiezza molto minore di I_{NaT} (dell'ordine dell'1%), tuttavia la durata di I_{NaL} eccede di circa 100 volte quella di I_{NaT} . Se ne conclude che le due componenti della I_{Na} hanno più o meno lo stesso peso nel mediare l'ingresso di ioni Na^+ nella cellula¹⁴ e che un aumento patologico di I_{NaL} possa perturbare in modo significativo l'omeostasi ionica della cellula. Le conseguenze di tale perturbazione appaiono subito chiare se si considera che la gran parte dei trasportati attivi di sostanze (ioni, glucosio, amminoacidi ecc.) attraverso le membrane cellulari di tutto l'organismo è alimentato dal gradiente di concentrazione del Na^+ , a sua volta mantenuto mediante consumo di ATP dalla "pompa Na^+/K^+ ". Se eccede la capacità di trasporto di quest'ultima, l'ingresso di Na^+ attraverso I_{Na} può dissipare tale gradiente e compromettere il trasporto di sostanze, fra cui Ca^{2+} e H^+ .

Ad ogni ciclo cardiaco, una certa quantità di Ca^{2+} (circa 1/3 del Ca^{2+} necessario ad innescare la contrazione) entra nella cellula attraverso i canali del Ca^{2+} e, per evitare accumulo, deve essere espulso. La maggior parte del flusso di espulsione del Ca^{2+} (contro gradiente) è sostenuta dallo scambio con il Na^+ (gradiente a favore), mediato dalla proteina di trasporto NCX.

Un aumento della concentrazione di Na^+ nel citoplasma riduce l'espulsione del Ca^{2+} , che si accumula quindi nella cellula. Lo stesso avviene per H^+ , costantemente prodotto dal metabolismo (componente anaerobica) e la cui espulsione è largamente affidata ad uno scambiatore Na^+/H^+ (proteina NHE) (figura 2).

Il Ca^{2+} svolge nella cellula svariate funzioni, che includono la modulazione dello stato di contrazione dei sarcomeri, di numerose attività enzimatiche, della trascrizione genica e del bilancio fra crescita e morte cellulare^{15, 16}. Verosimilmente per questo, la concentrazione di Ca^{2+} libero nel citoplasma (Ca^{2+} citosolico) viene strettamente regolata mediante l'espulsione e la compartimentazione attiva all'interno del reticolo endoplasmico (da parte della pompa SERCA). Benché quest'ultima possa transitoriamente tamponare un difetto di espulsione, l'accumulo eccessivo di Ca^{2+} eccede la capacità del deposito reticolare e ne compromette la stabilità. Ne consegue un aumento persistente del Ca^{2+} citosolico che, oltre a impedire il rilassamento dei sarcomeri, attiva vie di segnalazione di grande importanza nel mediare le alterazioni funzionali e strutturali che vanno sotto il nome di "rimodellamento" miocardico.

Il riscontro di aumento della I_{NaL} nel miocardio ipertrofico/insufficiente impone di considerare la possibilità che esso rappresenti un meccanismo adattativo al deficit contrattile. In effetti, l'aumento del Ca^{2+} che ne deriva ha, nell'immediato, effetto inotropo positivo e può essere cruciale nel sostenere l'attività meccanica del miocardio con insufficienza avanzata¹⁷. Tuttavia, analogamente a quanto accade per l'attivazione neuro-umorale, l'aumento di I_{NaL} ha, a lungo termine, significato chiaramente mal-adattativo, tale da contribuire alla progressione del deficit contrattile¹⁸. Ciò nondimeno, in presenza di insufficienza cardiaca avanzata, un blocco della I_{NaL} può teoricamente comportare transitoria diminuzione della funzione contrattile e ciò dovrebbe essere tenuto in considerazione nell'applicazione terapeutica.

Il difetto nell'espulsione di H^+ conseguente alla dissipazione del gradiente di Na^+ acquisisce particolare significato durante ischemia, in cui la produzione di ATP è largamente affidata al metabolismo anaerobico (lattacido).

Un aumento di I_{NaL} ha potenzialmente conseguenze dirette sull'efficienza meccanica del miocita, quantizzabile come rapporto fra lavo-

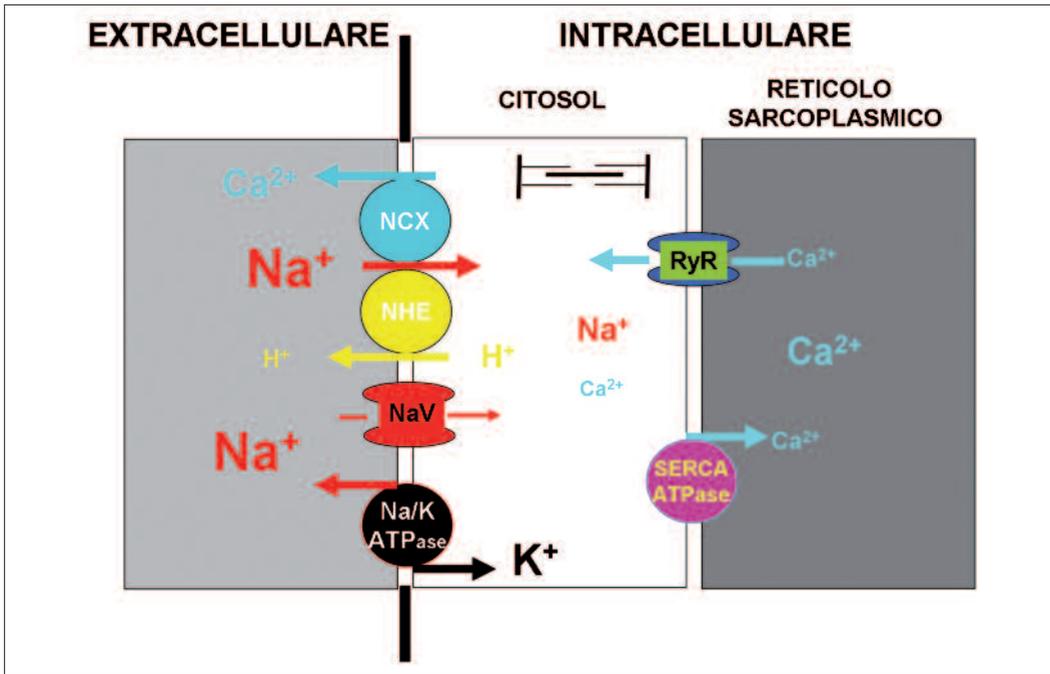
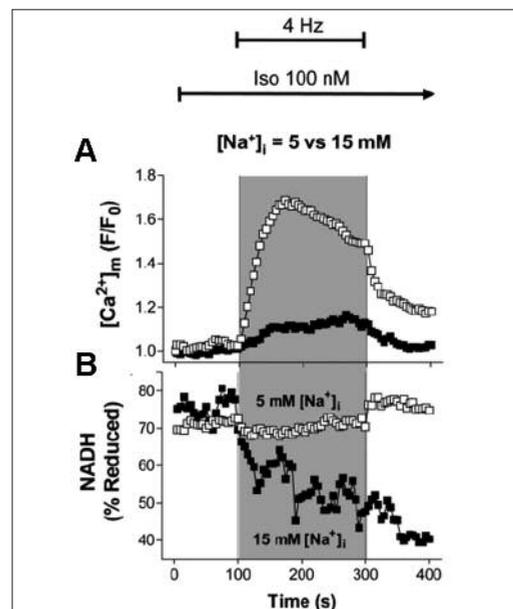


Figura 2 Riassunto dei principali meccanismi che accoppiano movimenti di Ca²⁺ e H⁺ a quelli del Na⁺. I riquadri rappresentano rispettivamente l'ambiente extracellulare e quello intracellulare, diviso a sua volta nei compartimenti citosolico e del reticolo sarcoplasmico. Le ATPasi (Na⁺/K⁺ e SERCA) sono i trasporti che generano gradiente consumando direttamente ATP. Tali gradienti vengono sfruttati per l'espulsione di Ca²⁺ attraverso NCX, di H⁺ attraverso NHE e per sostenere l'efflusso di Ca²⁺ dal reticolo attraverso i canali RyR. I_{Na} fluisce attraverso i canali voltaggio dipendenti del Na⁺ (NaV). Le differenze di concentrazione degli ioni fra i compartimenti sono qualitativamente rappresentate dalle dimensioni dei rispettivi simboli.

ro emodinamico e consumo di O₂. Esso rappresenta infatti un meccanismo di "corto circuito" del potenziale generato, con dispendio di ATP, dai trasporti attivi di Na⁺ e, secondariamente, di Ca²⁺. È stato inoltre osservato che aumenti contemporanei delle concentrazioni citosoliche di Na⁺ e di Ca²⁺ conducono a caduta del potenziale chimico (riduzione di

NADH %, figura 3) che il mitocondrio utilizza per produrre ATP¹⁹. Questi effetti si traducono in incremento della componente del con-

Figura 3 Effetto di un aumento della concentrazione citosolica del Na⁺ ([Na⁺]_i) sull'efficienza mitocondriale del miocita cardiaco. Un aumento del Ca²⁺ intracellulare (indotto da isoproterenolo e stimolazione ad elevata frequenza) comporta un aumento del Ca²⁺ mitocondriale ([Ca²⁺]_m, pannello A). In presenza di [Na_i], fisiologico (5 mM, simboli vuoti) l'ingresso di Ca²⁺ nel mitocondrio cortocircuita in parte il potenziale generato dal trasporto di elettroni, ma contemporaneamente stimola la produzione di NADH da parte del ciclo di Krebs. La somma dei due effetti lascia la percentuale di NADH inalterata (pannello B). Se [Na_i] è elevato (15 mM, simboli pieni) esso viene scambiato con il Ca²⁺, limitando l'aumento della sua concentrazione nel mitocondrio (pannello A simboli pieni). L'ingresso di Na⁺ cortocircuita comunque il potenziale mitocondriale, ma non stimola il ciclo di Krebs. Ne risulta una forte diminuzione del contenuto di NADH (pannello B simboli pieni), con compromissione della sintesi di ATP. Da C. Maak et Al¹⁹, modificata.



sumo energetico che non si estrinseca in lavoro meccanico e, quindi, in diminuzione dell'efficienza della pompa (aumento del consumo di O_2 per ogni livello di lavoro emodinamico).

In conclusione, le potenziali conseguenze di un aumento patologico di I_{NaL} sull'omeostasi ionica cellulare sono di ampio spettro, comprendendo aspetti "acuti" (aritmie, disfunzione diastolica, alterazioni del controllo del pH intracellulare, aumento del consumo di O_2) e cronici (rimodellamento miocardico). È quindi teoricamente ipotizzabile che il blocco della I_{NaL} possa costituire un intervento terapeutico a significato "pleiotropico"; tuttavia la sua efficacia clinica è stata per ora valutata solo in termini di effetto anti-ischemico ed esistono solo dati preliminari circa l'effetto antiaritmico. Lasciando la discussione delle evidenze cliniche ad altri contributi di questo volume, ci soffermeremo qui sui meccanismi relativi a questi effetti terapeutici.

I_{NaL} e ischemia miocardica

La registrazione della I_{Na} richiede l'isolamento dei miociti, condizione in cui l'ischemia non può essere integralmente riprodotta. Tuttavia, l'esposizione dei miociti a componenti del quadro ischemico, quali ipossia, metaboliti ischemici, specie reattive dell' O_2 , è in grado di indurre aumento patologico di I_{NaL} (per una rassegna della letteratura vedi Zaza et Al²⁰).

I meccanismi con cui un aumento di I_{NaL} può condurre ad alterazione del rapporto fra flusso coronarico e consumo di O_2 (CF/VO_2) sono conseguenza diretta delle alterazioni descritte nel paragrafo precedente. L'accumulo intracellulare di Ca^{2+} , derivante da un aumento della I_{NaL} , compromette il rilasciamento diastolico^{21, 22}, un fattore importante nel determinare il flusso coronarico²³. A causa della sua natura indiretta, tale meccanismo è limitato al circolo coronarico; quindi, la sua eliminazione non interesserà le resistenze di altri circoli. La diminuzione dell'efficienza contrattile dei miociti implica aumento del consumo di O_2 a parità di "doppio prodotto" ($Fc \times PA$, espressione del lavoro emodinamico). Sia la dinamica del Ca^{2+} citosolico, che la risposta dei sarcomeri al Ca^{2+} , vengono depressi dall'acidosi intracellulare²⁴; quindi, la diminuita capacità di eliminazione dei H^+ comporta verosimilmente una sensibilizzazione della funzione contrattile all'ischemia.

Se ne deduce che un blocco della I_{NaL} può migliorare il rapporto CF/VO_2 e la tolleranza del miocardio all'ischemia con meccanismi largamente indipendenti da variazioni della frequenza cardiaca o della pressione arteriosa e, pertanto complementari a quelli caratteristici della terapia anti-ischemica tradizionale.

I_{NaL} e aritmie

La destabilizzazione della ripolarizzazione e il sovraccarico intracellulare di Ca^{2+} , conseguenti ad aumenti patologici della I_{NaL} , hanno chiaro significato aritmogeno. L'osservazione di un effetto antiaritmico del blocco selettivo di I_{NaL} , ampiamente dimostrato sperimentalmente²⁵⁻²⁷, non trova quindi difficoltà interpretative. Tale effetto dovrebbe tuttavia essere limitato alle condizioni in cui la I_{NaL} è effettivamente aumentata, forse più probabili nel ventricolo che nell'atrio. Si è invece osservato un considerevole effetto della ranolazina, un bloccante che a livello ventricolare mostra elevata selettività per I_{NaL} ²⁰ anche sulle aritmie atriali. Benché la rilevanza della I_{NaL} sia stata recentemente estesa alle aritmie atriali²⁸, la spiegazione di questa osservazione può risiedere anche nelle proprietà specifiche del farmaco²⁹. La ranolazina blocca la I_{NaL} legandosi ad una porzione del canale con cui interagiscono tutti i generici bloccanti della I_{Na} (lidocaina, chinidina ecc.) definito per questo "recettore degli anestetici locali"³⁰. La sua capacità peculiare di bloccare la I_{NaL} senza interferire con I_{NaT} dipende dalla sua affinità selettiva per lo stato "inattivato" del canale, che prevale quando il potenziale permane depolarizzato (plateau del potenziale d'azione)^{31, 32}. Nel muscolo ventricolare, durante la diastole il canale torna quasi totalmente allo stato "chiuso", da cui la ranolazina si dissocia; il canale rimane quindi integralmente disponibile per condurre la I_{NaT} del successivo potenziale d'azione. Il canale del Na^+ atriale ha proprietà diverse da quello ventricolare, tali per cui una significativa frazione dei canali permane nello stato inattivato, affine al farmaco, durante tutta la diastole³². Nell'atrio, la ranolazina blocca quindi anche I_{NaT} , alterando velocità di conduzione e refrattarietà come un comune "anestetico locale". Per cinetica di blocco essa è omologabile alla classe IA dei farmaci antiaritmici (per es. chinidina)³². In considerazione del rischio pro-aritmico legato all'effetto di classe I sul ven-

tricolo, l'atrio-selettività dell'effetto di classe I rappresenta un potenziale vantaggio nella terapia delle aritmie sopraventricolari.

Conclusioni

Un aumento della I_{NaL} consegue a comuni patologie cardiache e, attraverso meccanismi che si auto-alimentano (figura 4), è in grado di con-

tribuire alla loro evoluzione. Esso sembra quindi rappresentare un "nodo" importante della rete che conduce dal danno iniziale alle alterazioni, largamente indipendenti dalla eziologia, che caratterizzano la malattia miocardica avanzata. La disponibilità di farmaci che bloccano I_{NaL} selettivamente apre quindi nuove prospettive terapeutiche, finora solo parzialmente esplorate.

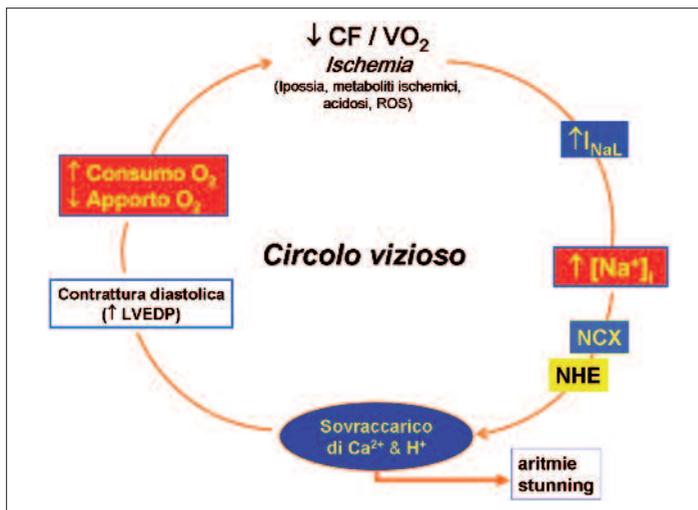


Figura 4 Sequenza di eventi che mettono in relazione reciproca ischemia miocardica e aumento della I_{NaL} , generando un ciclo che tende ad auto-perpetuarsi.

CF = flusso coronarico; VO₂ = consumo di O₂, altri simboli come nel testo e nelle figure precedenti.

BIBLIOGRAFIA

1. VALDIVIA CR, CHU WW, PU J et Al: Increased late sodium current in myocytes from a canine heart failure model and from failing human heart. *J Mol Cell Cardiol* 2005;38:475-483
2. HUANG B, EL SHERIF T, GIDH-JAIN M, QIN D, EL SHERIF N: Alterations of sodium channel kinetics and gene expression in the postinfarction remodeled myocardium. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:218-225
3. PIESKE B, HOUSER SR: $[Na^+]_i$ handling in the failing human heart. *Cardiovasc Res* 2003;57:874-886
4. FEARON IM, BROWN ST: Acute and chronic hypoxic regulation of recombinant hNa(v)1.5 alpha subunits. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;324:1289-1295
5. GAUTIER M, ZHANG H, FEARON IM: Peroxynitrite formation mediates LPC-induced augmentation of cardiac late sodium currents. *J Mol Cell Cardiol* 2008;44:241-251
6. WAGNER S, DYBKOVA N, RASENACK EC et Al: Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II regulates cardiac Na⁺ channels. *J Clin Invest* 2006;116:3127-3138
7. WANG Q, SHEN J, LI Z et Al: Cardiac sodium channel mutations in patients with long QT syndrome, an inherited cardiac arrhythmia. *Human Mol Gen* 1995;4:1603-1607
8. ZAZA A: Control of the cardiac action potential: The role of repolarization dynamics. *J Mol Cell Cardiol* 2010;48:106-111
9. JANUARY CT, RIDDLE JM: Early afterdepolarizations: Mechanism of induction and block. A role for L-type Ca²⁺ current. *Circ Res* 1989;64:977-990
10. SHIMIZU W, ANTZELEVITCH C: Cellular basis for long QT, transmural dispersion of repolarization, and torsade de pointes in the long QT syndrome. *J Electrocardiol* 1999;32 Suppl:177-184
11. MALTSEV VA, SILVERMAN N, SABBAB HN, UNDRUVINAS AI: Chronic heart failure slows late sodium current in human and canine ventricular myocytes: implications for repolarization variability. *Eur J Heart Fail* 2007;9:219-227
12. WU L, SHRYOCK JC, SONG Y, BELARDINELLI L: An increase in late sodium current potentiates the proarrhythmic activities of low-risk QT-pro-

- longing drugs in female rabbit hearts. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;316:718-726
13. WU L, RAJAMANI S, SHRYOCK JC et Al: Augmentation of late sodium current unmasks the proarrhythmic effects of amiodarone. *Cardiovasc Res* 2008;77:481-488
 14. MAKIELSKI JC, FARLEY AL: Na(+) current in human ventricle: implications for sodium loading and homeostasis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:S15-S20
 15. WILKINS BJ, MOLKENTIN JD: Calcium-calciuretin signaling in the regulation of cardiac hypertrophy. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;322:1178-1191
 16. BERS DM, GUO T: Calcium signaling in cardiac ventricular myocytes. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1047:86-98
 17. SCHILLINGER W, TEUCHER N, CHRISTIANS C et Al: High intracellular Na(+) preserves myocardial function at low heart rates in isolated myocardium from failing hearts. *Eur J Heart Fail* 2006; 8:673-680
 18. MALTSEV VA, UNDOVINAS A: Late sodium current in failing heart: friend or foe? *Prog Biophys Mol Biol* 2008;96:421-451
 19. MAACK C, CORTASSA S, AON MA, GANESAN AN, LIU T, O'ROURKE B: Elevated cytosolic Na+ decreases mitochondrial Ca2+ uptake during excitation-contraction coupling and impairs energetic adaptation in cardiac myocytes. *Circ Res* 2006;99:172-182
 20. ZAZA A, BELARDINELLI L, SHRYOCK JC: Pathophysiology and pharmacology of the cardiac "late sodium current". *Pharmacol Ther* 2008;119:326-339
 21. FRASER H, BELARDINELLI L, WANG L, LIGHT PE, McVEIGH JJ, CLANACHAN AS: Ranolazine decreases diastolic calcium accumulation caused by ATX-II or ischemia in rat hearts. *J Mol Cell Cardiol* 2006;41:1031-1038
 22. MOSS AJ, ZAREBA W, SCHWARZ KQ, ROSERO S, McNITT S, ROBINSON JL: Ranolazine shortens repolarization in patients with sustained inward sodium current due to type-3 long-QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19: 1289-1293
 23. DUNCKER DJ, BACHE RJ: Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev* 2008;88:1009-1086
 24. BERS DM: Cardiac inotropy and Ca mismanagement. In: Bers DM (Ed.). *Excitation-contraction coupling and cardiac contractile force*. Boston, *Kluwer Academic Publishers* 2002:273-331
 25. ANTZELEVITCH C, BELARDINELLI L, ZYGMUNT AC et Al: Electrophysiological effects of ranolazine, a novel antianginal agent with antiarrhythmic properties. *Circulation* 2004;110:904-910
 26. SONG Y, SHRYOCK JC, WAGNER S, MAIER LS, BELARDINELLI L: Blocking late sodium current reduces hydrogen peroxide-induced arrhythmogenic activity and contractile dysfunction. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;318:214-222
 27. SONG Y, SHRYOCK JC, WU L, BELARDINELLI L: Antagonism by ranolazine of the pro-arrhythmic effects of increasing late INa in guinea pig ventricular myocytes. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44:192-199
 28. SOSSALLA S, KALLMEYER B, WAGNER S et Al: Altered Na(+) currents in atrial fibrillation effects of ranolazine on arrhythmias and contractility in human atrial myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2330-2342
 29. ANTZELEVITCH C, BURASHNIKOV A: Atrial-selective sodium channel block as a novel strategy for the management of atrial fibrillation. *J Electrocardiol* 2009;42:543-548
 30. FREDJ S, SAMPSON KJ, LIU H, KASS RS: Molecular basis of ranolazine block of LQT-3 mutant sodium channels: evidence for site of action. *Br J Pharmacol* 2006;148:16-24
 31. RAJAMANI S, EL BIZRI N, SHRYOCK JC, MAKIELSKI JC, BELARDINELLI L: Use-dependent block of cardiac late Na(+) current by ranolazine. *Heart Rhythm* 2009;6:1625-1631
 32. BURASHNIKOV A, DI DIEGO JM, ZYGMUNT AC, BELARDINELLI L, ANTZELEVITCH C: Atrium-selective sodium channel block as a strategy for suppression of atrial fibrillation: differences in sodium channel inactivation between atria and ventricles and the role of ranolazine. *Circulation* 2007;116:1449-1457

TERAPIA DELLA ANGINA CRONICA STABILE: NUOVI CANALI. EVIDENZE CLINICHE

Piera Merlini, Francesco Mauri

Unità Ricerche Cliniche, Dipartimento Cardiovascolare "A. De Gasperis", Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda-Milano

L'angina cronica stabile è una patologia sempre più frequente perché comprende non solo i pazienti in cui ex novo la malattia coronarica si esprime come ischemia da lavoro (la minoranza), ma anche tutta quella serie di pazienti con sindrome coronarica acuta, che hanno ricevuto una rivascolarizzazione a carico della lesione colpevole, e che vanno incontro a stabilizzazione clinica. L'angina cronica stabile colpisce oltre il 5% della popolazione adulta di età superiore ai 40 anni nei Paesi industrializzati e rappresenta un problema medico ed economico¹. In questi pazienti la terapia medica vede come capisaldi i beta-bloccanti, i calcio-antagonisti e i nitrati, nonostante l'efficacia in cronico di questi ultimi sia ancora discussa².

I beta-bloccanti, i calcio-antagonisti ed i nitroderivati sono farmaci che agiscono riducendo uno o più dei determinanti di domanda di O₂. A questi farmaci, che costituiscono l'armamentario classico, se ne sono recentemente affiancati altri che attraverso meccanismi differenti influenzano il consumo di ossigeno. Ivabradina, ad esempio, agisce inibendo specificamente la corrente I_f (corrente mista di sodio/potassio) nel nodo seno atriale in modo da abbassare la frequenza cardiaca e vede il suo impiego là dove i beta-bloccanti non possano essere utilizzati a dosi piene per intolleranza da parte del paziente. La trimetazidina agisce attraverso una via metabolica che inibisce l'ossidazione degli acidi grassi e stimola l'utilizzazione del glucosio³ in modo da ritardare la comparsa di ischemia.

Ranolazina, che costituisce l'ultimo prodotto apparso sul mercato, agisce inibendo in maniera selettiva la corrente tardiva del sodio (I_{Na}) patologicamente aumentata nella cellula miocardica ischemica. In condizioni normali, l'ampiezza della corrente I_{Na} tardiva corrisponde a meno dell'1% del picco di influsso del sodio. È stato dimostrato che in condizioni di ische-

mia l'eccessivo aumento della corrente I_{Na} tardiva determina un sovraccarico del sodio intracellulare⁴. In particolare, il sodio può continuare ad entrare nella cellula perché i canali del sodio non vengono inattivati (cioè, non si chiudono o si riaprono). Pertanto la concentrazione intracellulare di sodio tende ad aumentare con il persistere dell'ischemia. L'aumento della concentrazione di sodio intracellulare produce un aumento dello scambio tra sodio intra ed extracellulare con blocco dello scambio con il calcio e quindi ad un accumulo intracitoplasmatico di calcio. Un eccesso di calcio fa contrarre di più le proteine sarcomeriche (con ulteriore aumento del consumo di ossigeno e peggioramento della ischemia stessa) e rende il cuore più rigido, soprattutto in fase diastolica, quando avviene il flusso coronarico.

Ranolazina è il primo inibitore della corrente tardiva del sodio, con indicazione per il trattamento dell'angina cronica stabile come terapia aggiuntiva nel trattamento sintomatico dei pazienti con angina pectoris stabile non adeguatamente controllati con le terapie antianginose di prima linea, come i beta-bloccanti e/o i calcio-antagonisti, o che non le tollerano.

Il meccanismo d'azione della ranolazina differisce da quello degli altri farmaci anti-anginosi, poiché gli effetti antianginosi ed anti-ischemici non dipendono dalle variazioni della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa o della vasodilatazione. Ranolazina, infatti, ha dimostrato di non alterare in maniera clinicamente significativa i parametri emodinamici⁵⁻⁷.

Gli studi clinici hanno dimostrato benefici aggiuntivi di Ranolazina rispetto alle terapie antianginose standard (beta-bloccanti, calcio-antagonisti), nel migliorare i parametri valutati al test da sforzo (durata dell'esercizio, tempo alla comparsa di angina, tempo al sottoslivellamento del tratto ST). Ranolazina, inoltre, ha

comportato riduzioni significative del numero settimanale degli attacchi di angina e del consumo settimanale di nitroglicerina⁸⁻¹¹. Ranolazina, quindi, rappresenta una nuova opzione terapeutica per il trattamento dei pazienti con angina cronica stabile con un effetto anti-ischemico ed anti-anginoso che si somma a quello delle altre terapie disponibili, senza modificare significativamente il quadro emodinamico del paziente.

Inibizione della corrente tardiva del sodio e perfusione miocardica

Se da una parte sperimentalmente è dimostrato il rapporto tra trattamento con Ranolazina e blocco della corrente tardiva del sodio nella cellula con corrente patologica, quanto di questo si traduce clinicamente in “minore ischemia miocardica”? In fondo è questo che interessa al clinico. A questa specifica domanda è stata data recentemente una risposta con uno studio prettamente meccanicistico. Sono stati valutati 20 pazienti con CAD e con angina o con sintomi angina-equivalenti e un difetto di perfusione alla scintigrafia da sforzo, e si è voluto cercare come Ranolazina influenzasse la perfusione miocardica in corso di esercizio¹². I pazienti erano in terapia con farmaci anti-anginosi convenzionali, e presentavano un deficit reversibile di perfusione miocardica al basale e coronaropatia nota e documentata. I pazienti ricevevano trattamento con Ranolazina per 4 settimane a dosaggio massimale e venivano sottoposti al basale e dopo le 4 settimane di terapia a test da sforzo e SPECT. Nel gruppo di trattamento con Ranolazina si è osservato un miglioramento della durata dell'esercizio al test da sforzo con un incremento medio atteso di 33 secondi. I pazienti trattati con Ranolazina avevano una importante riduzione dell'area ischemica che nella quasi totalità li portava a quei livelli inferiori al 10% che rappresentano la soglia critica per un impatto prognostico sulla mortalità. Un dato importante è che il 50% dei soggetti era diabetico e il 30% era rappresentato da donne, due sottopopolazioni che spesso meno rispondono alla convenzionale terapia anti-ischemica. Un mese di trattamento con Ranolazina induceva inoltre un significativo miglioramento dei sintomi nel 70% dei pazienti. Il dato importante è che al miglio-

ramento clinico si associava la dimostrazione di un aumento del flusso coronarico. Tale dato è il primo in questo senso, in quanto non esistono studi sul flusso coronarico misurato in modo diretto prima e dopo trattamento. Il valore di questo studio consiste nel fatto che attraverso un modello clinicamente utilizzabile dimostra come il beneficio anti-ischemico sia anche attribuibile ad un miglioramento diretto del flusso coronarico. Migliorando il rilasciamento diastolico, la Ranolazina è in grado di interrompere quel circolo vizioso dell'ischemia che genera ischemia (“ischemia begets ischemia”), il quale in parte può anche spiegare il miglioramento della durata del tempo di esercizio rispetto al beta-bloccante.

Efficacia anti-ischemica e qualità della vita

Le particolarità sopra riportate della molecola la rendono tuttavia interessante anche in altri ambiti, che saranno quelli discussi nella successiva trattazione. In particolare, un aspetto sino ad ora non sufficientemente valorizzato nella valutazione del valore aggiunto di una terapia anti-ischemica è la qualità della vita. Una recente analisi dell'utilizzo dei nitroderivati ha messo in evidenza come, ad esempio, se da una parte la somministrazione intermittente mantiene la propria efficacia antianginosa in termini di incremento della tolleranza allo sforzo, non modifica assolutamente la qualità della vita. Nello studio MERLIN-TIMI 36 sono stati raccolti in modo prospettico i dati relativi alla qualità della vita secondo indicatori classici: gli indicatori dello stato di salute e QOL all'inizio dello studio, 4, 8 e 12 mesi dopo il ricovero in ospedale, mediante l'impiego di questionari scritti e standardizzati ovvero il *Seattle Angina Questionnaire* e la *Rose dyspnea scale*¹³.

Lo stato di salute generale è stato misurato utilizzando le componenti sulla salute fisica e sulla salute mentale del *Medical Outcomes Study 12-item Short Form (SF-12)* e dell'*Euro-Qol-5D*.

Nella popolazione generale dello studio MERLIN-TIMI 36, tutte le misure dello stato di salute e della QOL hanno indicato un miglioramento significativo tra l'inizio dello studio ed ogni momento del follow-up in entrambi i bracci di trattamento. Ranolazina ha ridot-

to in modo significativo la frequenza di episodi di angina rispetto al placebo (endpoint primario prespecificato per l'analisi della qualità di vita), come dimostrato dai migliori punteggi sulla frequenza dell'angina nel questionario SAQ a 4 mesi (84,2 versus 82,3; $p=0,002$), 8 mesi (85,8 versus 83,5; $p<0,001$) e 12 mesi (86,4 versus 84,1; $p=0,002$). A 12 mesi, i pazienti nel braccio Ranolazina hanno ottenuto punteggi medi superiori a quelli del braccio placebo anche relativamente alla scala "qualità di vita" del SAQ (70,4 versus 68,6; $p=0,018$) e alla scala "grado di soddisfazione per il trattamento" del SAQ (88,4 versus 87,3; $p=0,019$). Il 54% dei pazienti ($n=3565$) soffriva di angina cronica prima della sindrome coronarica acuta per la quale è avvenuto l'arruolamento nello studio MERLIN-TIMI 36. Sono state riscontrate evidenze di un beneficio significativo della Ranolazina nei pazienti con pregressa angina in tutti gli ambiti relativi allo stato di salute generale e specifico per la patologia, con l'eccezione della scala delle limitazioni fisiche del SAQ. I massimi benefici della Ranolazina sono stati osservati nella frequenza dell'angina in base al SAQ nella QOL del SAQ (effetto medio 2,7; $p<0,001$) e nella soddisfazione per il trattamento secondo il SAQ (effetto medio 1,5; $p=0,004$). Sono stati riscontrati benefici minori nei punteggi delle componenti sulla salute fisica e mentale dell'SF-12, nel punteggio della dispnea e negli elementi dell'EuroQol-5D. Lo studio suggerisce che nel gruppo di soggetti con pregressa angina, il beneficio derivante dal trattamento aumenta nel tempo. Inoltre, in questi pazienti, l'uso di Ranolazina è stato associato ad una riduzione della necessità di farmaci anti-anginosi e, in particolare, di calcio-antagonisti e nitrati. In questo trial multinazionale su larga scala condotto su pazienti a rischio moderato-alto con ACS senza sopraslivellamento del tratto ST, il trattamento con Ranolazina, quando messo a confronto con il placebo, ha evidenziato benefici sulla QOL, che risultano fortemente influenzati da una preesistente diagnosi di angina cronica stabile dei pazienti. È importante sottolineare l'ampiezza del campione dello studio MERLIN-TIMI 36, che ha fornito la potenza statistica necessaria per consentire l'individuazione di differenze minime tra i gruppi nello stato di salute e nella QOL.

Pazienti anziani

Con l'aumento dell'età media dei pazienti, che sempre più spesso si identificano nella popolazione cronica che più si avvantaggia della terapia medica, è importante valutare un farmaco nei confronti di questo sottogruppo. I pazienti più anziani tendono ad avere una malattia arteriosa coronarica più grave dei pazienti più giovani ed è meno probabile che la terapia antianginosa convenzionale sia in grado di controllare i loro sintomi, in parte a causa del rischio più elevato degli effetti emodinamici della terapia anti-anginosa standard.

Un'analisi dei dati di efficacia e sicurezza derivati dagli ampi studi clinici prospettici effettuati dalle multinazionali CARISA ed ERICA è stata condotta, perciò, per confrontare la sicurezza e l'efficacia di Ranolazina in pazienti ≥ 70 anni rispetto a quelli più giovani. Nei due studi sono stati arruolati complessivamente 1.387 pazienti (363 di età pari o superiore a 70 anni, 1.024 sotto i 70 anni)¹⁴. I due gruppi di età erano generalmente comparabili e le terapie di base erano simili tra pazienti più giovani di 70 anni (atenololo 42%, amlodipina 30%, diltiazem 28%) e pazienti con 70 anni o più. Il principale risultato di questo studio è stato che gli effetti benefici di Ranolazina verso placebo sulla frequenza degli attacchi anginosi, sul consumo di nitroglicerina e sulla durata dell'esercizio sono stati generalmente simili nei pazienti più anziani e più giovani. L'aumento della durata media dell'esercizio attribuibile ad entrambi i dosaggi di Ranolazina è risultato simile nei pazienti più anziani e in quelli più giovani. I test per valutare un'interazione tra gruppi di età e trattamenti non hanno evidenziato alcuna differenza significativa tra pazienti più anziani e più giovani in termini degli effetti di Ranolazina sui parametri o tempi valutati durante il test da sforzo così come sulla riduzione del consumo di trinitrina. Gli eventi avversi gravi sono risultati non comuni nei pazienti di entrambi i gruppi di età (4% placebo versus 5% Ranolazina in pazienti più giovani di 70 anni e 3% placebo versus 6% Ranolazina in pazienti di età superiore ai 70 anni). I più comuni eventi avversi correlati al farmaco che hanno comportato l'uscita dallo studio sono stati quelli a carico

del sistema gastrointestinale, nervoso e cardiaco. Sebbene i pazienti più anziani abbiano sospeso il trattamento più verosimilmente per eventi avversi, il tipo di eventi avversi che portava alla sospensione della terapia era simile nei due gruppi di pazienti e per lo più era la stipsi.

La bassa incidenza di aritmie e sincope riscontratesi sono aspetti particolarmente rassicuranti considerando il possibile allungamento dell'intervallo QT nei pazienti che assumono Ranolazina.

Conclusioni

Con l'avvento di nuovi farmaci nella terapia della angina cronica da sforzo si aprono nuove prospettive terapeutiche che portano ad un miglioramento della terapia medica della angina cronica¹⁵. Il primo passo terapeutico è sicuramente l'abolizione dei fattori di rischio così come la terapia anti-trombotica. Un nuovo canale può diventare un target terapeutico aggiuntivo che riducendo l'ischemia può a lungo termine migliorare la qualità della vita e gli eventi stessi.

BIBLIOGRAFIA

1. ZIPES DP, LIBBY P, BONOW RO et Al: Braunwald's Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine. 8th ed. Philadelphia, PA. Elsevier Saunders 2006
2. BRUNTON L et Al: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York, NY. McGraw Hill 2006
3. FRAGASSO G, PALLOSHI A, PUCETTI P et Al: A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:992-998
4. HASENFUSS G, MAIER LS: Mechanism of action of the new antiischemia drug ranolazine. *Clin Res Cardiol* 2008;97:222-226
5. STONE PH: Ranolazine: new paradigm for management of myocardial ischemia, myocardial dysfunction, and arrhythmias. *Cardiol Clin* 2008;26:603-614
6. KEATING GM: Ranolazine: a review of its use in chronic stable angina pectoris. *Drugs* 2008;68(17):2483-2503
7. CHAITMAN BR, SKETTINO SL, PARKER JO et Al: Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1375-1382
8. CHAITMAN BR, PEPINE CJ, PARKER JO et Al: Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291: 309-316
9. ROUSSEAU MF, POULEUR H, COCCO G, WOLFF AA: Comparative efficacy of ranolazine versus atenolol for chronic angina pectoris. *Am J Cardiol* 2005;95:311-316
10. STONE PH, GRATSIANSKY NA, BLOKHIN A et Al: Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: The ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:566-575
11. MORROW DA, SCIRICA BM, KARWATOWSKA-PROKOPCZUK E et Al: Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2007;297:1775-1783
12. VENKATARAMAN R et Al: A study of the Effect of Ranolazine using Automated Quantitative Analysis of Serial Myocardial Perfusion Images. *J Am Coll Cardiol IMG* 2009;2:1301-1309
13. ARNOLD SV et Al: Effects of Ranolazine on Disease-Specific Health Status and Quality of Life Among Patients With Acute Coronary Syndromes: Results from the MERLIN-TIMI 36 Randomized Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:107-115
14. RICH MW, CRAGER M, MCKAY CR: Safety and efficacy of extended-release ranolazine in patients aged 70 years or older with chronic stable angina pectoris. *Am J Geriatr Cardiol* 2007;16:216-221
15. BELARDINELLI L, SHRYOCK J C, FRASER H: Inhibition of the late sodium current as a potential cardioprotective principle: effects of the late sodium current inhibitor ranolazine. *Heart* 2006;92;iv6-iv14

2

MALATTIE ONCOLOGICHE E CUORE

Tumori cardiaci primitivi e secondari: la diagnostica	91
Tumori cardiaci primitivi e secondari: terapia	99
Cardiotossicità nelle chemioterapie: meccanismi biomolecolari e terapia	104
Neoplasie e cardiopatie concomitanti: come procedere	109

CUORE E...

Cuore e malattie reumatiche e autoimmuni	115
Cuore e... malattie ematologiche	119
Sintomi psichiatrici e cardiopatia	129

SIMPOSIO

SE UN TRAPIANTATO DI CUORE ARRIVA IN PRONTO SOCCORSO

Inquadramento diagnostico: come raccogliere l'anamnesi e quali elementi clinici ricercare/valorizzare	137
Se un trapiantato di cuore arriva in pronto soccorso: sindrome coronarica acuta	146
Bradi- e tachiaritmie dopo trapianto cardiaco	150
Urgenze non cardiologiche	157

Letture

La terapia farmacologica dell'insufficienza cardiaca cronica in dialisi	164
---	-----

IL CARDIOPATICO IN TERAPIA INTENSIVA, NON SOLO FARMACI: QUANDO, PERCHÉ E COME...

Lo scompenso cardiaco acuto ed il trattamento sostitutivo renale: dall'ultrafiltrazione all'emodialisi	169
La "corsa" all'ossigenazione: il supporto ventilatorio non invasivo e invasivo	173
Come valutare oggi il profilo emodinamico del paziente in terapia intensiva	177
Modello organizzativo multidisciplinare per il trattamento dello scompenso acuto	182

SIMPOSIO

DALL'EBM AL MIO PAZIENTE: EVIDENZE DI PREVENZIONE E GESTIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Le statine nella sindrome coronarica acuta: dalle alte dosi all'alta efficacia	193
Gli inibitori dell'HMGCoA reductasi: la farmacologia dietro le differenze cliniche	199
Aderenza e sostenibilità terapeutica. Una sfida da vincere	205

TUMORI CARDIACI PRIMITIVI E SECONDARI: LA DIAGNOSTICA

Antonella Moreo, Edgardo Bonacina*, Francesco Musca, Stefania Cataldo, Benedetta De Chiara, Giuseppina Quattrocchi, Francesca Spanò, Oriana Belli, Elisabetta Lobiati, Daniela Cassani, Francesco Mauri

Dipartimento Cardiovascolare "A. De Gasperis", Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda-Milano
 *Servizio di Anatomia patologica "A. De Gasperis", Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda-Milano

I tumori cardiaci rappresentano una rara ma importante causa di morbilità e mortalità nell'ambito della patologia cardiaca, e le metodiche di imaging hanno un ruolo fondamentale per la loro diagnosi.

I tumori primitivi del cuore sono molto rari, con una prevalenza intorno allo 0.001-0.3%¹⁻³, per la maggior parte hanno sede intracavitaria e sono più frequentemente benigni. L'interessamento neoplastico del cuore da parte di neoplasie extracardiache è invece più frequente rispetto ai tumori primitivi. Le forme più spesso osservate originano da carcinomi mammari e polmonari a causa dell'alta incidenza di tali neoplasie, anche se i tumori che presentano il massimo cardiotropismo sono i melanomi e i linfomi. Le metastasi pericardiche sono le più frequenti, seguite da quelle miocardiche e da quelle endocardiche e valvolari. Nei pazienti con AIDS è maggiore la frequenza di linfomi, con interessamento secondario del cuore. In questi pazienti i tumori primitivi generalmente sono ad alta malignità e si possono osservare casi di sarcoma di Kaposi con localizzazione cardiaca primitiva.

La diagnosi differenziale delle masse cardiache è ampia e include, oltre ai tumori primitivi e secondari, trombi, vegetazioni, anomalie congenite e altre condizioni, come riportato nella tabella I.

Prima dell'avvento dell'ecocardiografia la diagnosi della maggior parte dei tumori era autoptica, ma l'introduzione delle metodiche di imaging ha permesso una diagnosi accurata e, quando possibile, un trattamento adeguato^{4,6}.

Tra le metodiche di imaging, l'ecocardiografia rappresenta una metodica importante nello studio dei tumori cardiaci, infatti permette di evidenziarne la presenza, stabilire la loro estensione spaziale, rapporti con le strutture adiacenti e mobilità. Inoltre, l'ampia diffusione della metodica, la possibilità di eseguirla al

letto del paziente e le addizionali informazioni funzionali che può dare fanno sì che sia la metodica di scelta per la valutazione di una massa cardiaca con una sensibilità diagnostica del 93% per la transtoracica e del 97% per quella transesofagea⁷. Infatti, sebbene l'ecocardiografia transtoracica sia certamente utile per una valutazione iniziale delle masse cardiache, l'approccio transesofageo permette un più completo e accurato studio, soprattutto delle masse atriali o di quelle a carico delle valvole cardiache⁸. Inoltre, l'ecocardiografia transesofagea è utile per evidenziare quelle masse di piccole dimensioni o nei casi in cui la finestra acu-

Tabella I Diagnosi differenziale delle masse cardiache

-
- Tumori cardiaci primitivi
 - Tumori cardiaci secondari
 - Linfomi
 - Tumori polmonari
 - Tumori
 - Tumori neuroendocrini
 - Tumori neurogeni
 - Tumori tiroidei
 - Metastasi mediastiniche
 - Trombi
 - Vegetazioni
 - Ascessi e/o raccolte purulente
 - Varianti anatomiche (rete di Chiari, dilatazione delle vene polmonari, piega auricolo-polmonare, Crista terminalis ecc.)
 - Tumore infiammatorio miofibroblastico (noto anche come pseudotumore infiammatorio)
 - Ipertrofia focale
 - Noduli reumatoidi
 - Formazione trombotica all'interno di aneurisma ventricolare
 - Ematoma intramiocardico o intramurale
 - Tumori non cardiaci (cisti broncogene ecc.)
 - Ernie diaframmatiche
 - Cisti pericardiche
 - Ipertrofia lipomatosa del setto interatriale
-

stica non permetta un'adeguata visualizzazione con l'approccio transtoracico.

Le caratteristiche su cui si basa l'ecocardiografia per formulare la diagnosi differenziale di una massa includono la sede, le dimensioni, la forma, la "texture," la mobilità, la sede di inserzione e la presenza o assenza di infiltrazione miocardica. Purtroppo l'accuratezza della caratterizzazione ecocardiografica è limitata; tale metodica pertanto non è in grado di differenziare con certezza i diversi tipi di masse cardiache (per esempio tumori benigni vs maligni vs trombi ecc.) fornendo quindi una sicura diagnosi sul tipo di tumore, cosa che è fondamentale nel "decision making" di questi pazienti per le differenti implicazioni prognostiche e strategie terapeutiche. Inoltre, sia l'ecocardiografia transtoracica sia quella transesofagea sono limitate nella valutazione delle masse mediastiniche e paracardiache.

Negli ultimi anni, altre metodiche, quali la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM), hanno assunto un ruolo sempre più rilevante. Infatti, nella pratica clinica quotidiana possono sorgere problemi di diagnosi differenziale fra una massa di tipo neoplastico e una massa trombotica o una vegetazione, specie nei pazienti che presentano importanti comorbidità, così come può non essere chiara la presenza di un coinvolgimento dei principali vasi arteriosi e/o venosi. La TC e la RM possono essere utili nella diagnosi e nella caratterizzazione dei tumori quando vi siano dubbi all'ecocardiografia e so-

no fondamentali per la valutazione delle masse situate nel mediastino e paracardiache⁹.

La RM ha, inoltre, l'importante vantaggio rispetto alla TC di non utilizzare radiazioni ionizzanti.

In questa revisione verranno presi in considerazione i differenti tipi istologici dei tumori cardiaci e le loro caratteristiche (sede, dimensioni, presenza di fenomeni di compressione o di infiltrazione delle strutture cardiache, presenza di una capsula, presenza di versamento pericardico, rapporti con i vasi), aspetti fondamentali per la diagnosi differenziale. Verranno inoltre illustrati gli aspetti diagnostici ecocardiografici, il ruolo delle nuove tecnologie ecocardiografiche e delle altre metodiche di imaging nello studio dei tumori cardiaci.

Tumori cardiaci benigni

I tumori cardiaci benigni rappresentano circa il 75% di tutti i tumori cardiaci primitivi e includono, in ordine di frequenza decrescente, i mixomi (circa il 45% di tutti i tumori cardiaci), i rabdomiomi, i fibromi, i fibroelastomi papillari, i teratomi (che possono mostrare anche caratteristiche maligne), gli emangiomi e i lipomi. Nella tabella II sono riportate le caratteristiche di questi tumori.

Rari tumori benigni del cuore includono il tumore cistico del nodo atrioventricolare (noto anche come tumore policistico), l'amartoma

Tabella II Caratteristiche istopatologiche dei tumori cardiaci

Tumore	Istologia	Tipo	Dimensioni/ Localizzazione	Associazioni	Numero
Mixoma	Cellule fusiformi	Benigno	5-6 cm/ Atrio sinistro	Complesso di Carney	Singolo
Rabdomioma	Cellule "spider"	Benigno	2 cm/Miocardio	Sclerosi tuberosa	Multiplo
Fibroma	Tessuto connettivo	Benigno	3-10 cm/Tessuto miocardico	Sindrome di Gorlin	Singolo
Fibroelastoma papillare	Tessuto connettivo	Benigno	< 1 cm/ Tessuto valvolare	Infiammazione generalizzata	Singolo
Teratoma	Triplo strato cellule germinali	Solitamente benigno	Variabile/ Cuore destro	Nessuna	Singolo
Emangioma	Cellule endoteliali	Benigno	2-4 cm/Variabile	Nessuna	Singolo
Lipoma	Adipociti	Benigno	Variabile/Miocardio	Nessuna	Singolo
Sarcoma	Varia	Maligno	Variabile/ Cuore destro	AIDS	Singolo
Linfoma	Cellule di Reed-Sternberg	Maligno	Variabile/Variabile	AIDS	Singolo

(noto anche come tumore del Purkinje), il neurilemmoma (un tipo di schwannoma), il feocromocitoma (tipo di paraganglioma che può avere istotipo anche maligno), il gastrinoma (anche questo tumore può avere una variante maligna) e i tumori istiocitari.

Anche i tumori benigni possono causare alterazioni emodinamiche e morte improvvisa. Tumori cardiaci istologicamente non maligni possono essere localizzati in alcune aree del cuore determinando alterato riempimento, riduzione della gittata cardiaca, stenosi o insufficienza valvolare. Possono inoltre essere causa di aritmie e/o di embolizzazione distale.

Mixoma

Come è già stato ricordato, il mixoma è il più frequente tra i tumori cardiaci primitivi. È una neoplasia a sviluppo endocavitario, dall'istogenesi incerta, che origina dalla superficie en-

docardica e tipicamente presso la fossa ovale del setto interatriale. Generalmente è localizzato in atrio sinistro (75% dei casi), più raramente in atrio destro (18-20%), mentre la localizzazione a livello dei ventricoli è più rara (intorno al 4-5%). In alcuni casi possono essere presenti localizzazioni biatriali o multiple, specie nelle forme familiari o conseguenti alla diffusione tramite il forame ovale.

Il mixoma tende ad essere di aspetto polipoide o ovalare. È costituito da cellule stromali con gradi variabili di emorragia e spesso ha un infiltrato di linfociti sulla sua superficie. I mixomi possono interferire con il flusso ematico anterogrado e determinare turbolenze che predispongono alla trombosi e/o alla crescita batterica, e sono responsabili in alcuni casi di eventi tromboembolici e emboli settici.

Il tumore può avere anche dimensioni notevoli (figura 1) e impegnarsi negli apparati valvolari determinando ostruzione al flusso ematico.

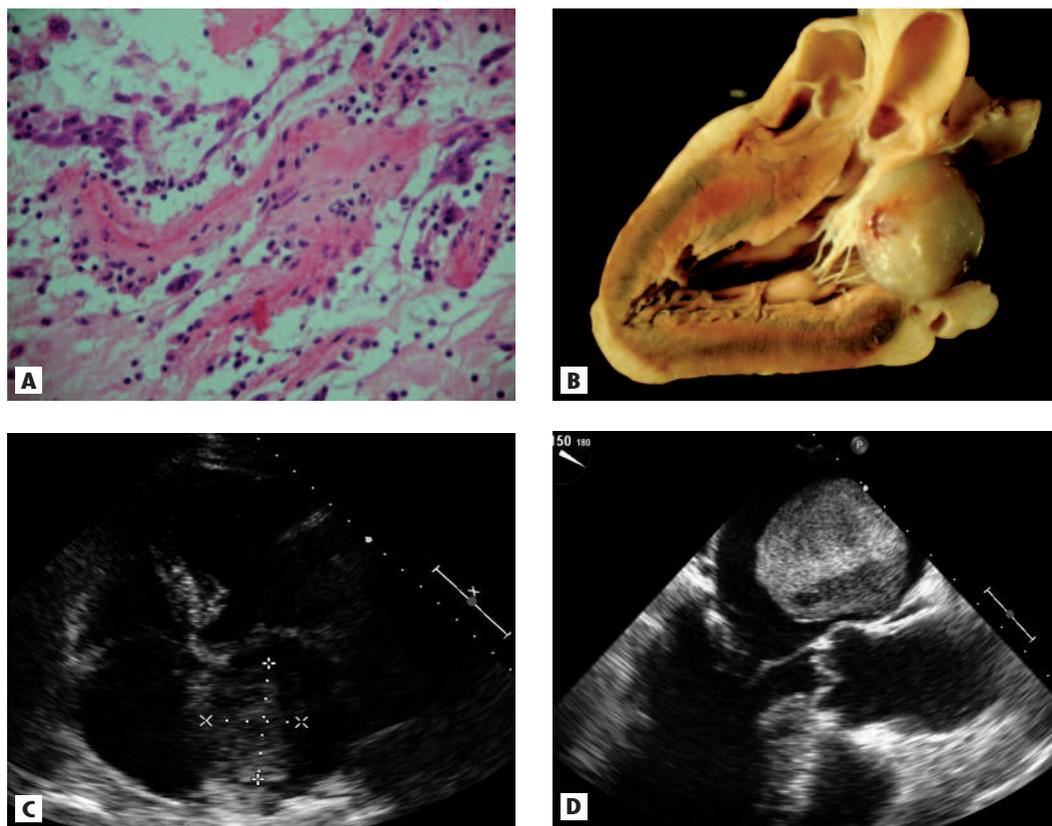


Figura 1 Aspetto istologico (A), anatomo-patologico (B) ed ecocardiografico transtoracico (C) e transesofageo (TEE) (D) di un mixoma localizzato in atrio sinistro.

Da notare la migliore visualizzazione della massa e della sede di impianto fornita dal TEE.

I mixomi possono presentarsi in associazione con la Sindrome di Carney, una sindrome autosomica dominante caratterizzata da mixomi cardiaci, lesioni pigmentate della cute, tumori endocrini e schwannomi.

L'ecocardiografia è senz'altro la metodica di prima scelta nella diagnosi di mixoma; mediante l'ecocardiografia è possibile identificare sede, dimensioni, motilità, coinvolgimento delle strutture cardiache e in particolare degli apparati valvolari. Con il Doppler e color Doppler è inoltre possibile rilevare e quantificare le disfunzioni valvolari eventualmente provocate dal mixoma. La valutazione delle caratteristiche tessutali della massa (trama disomogenea o omogenea, zone calcifiche, estensione e localizzazione delle stesse) può fornire elementi aggiuntivi utili, anche se talora non discriminanti, nella diagnosi differenziale da altre masse. In considerazione della sede prevalentemente atriale, l'approccio transesofageo può essere utile per meglio definire la sede di impianto.

Il quadro clinico generalmente è di aiuto per la distinzione di un mixoma da un trombo. Infatti, generalmente i trombi in atrio sinistro sono associati a condizioni di stasi ematica quali la fibrillazione atriale, la stenosi mitralica, protesi valvolari mitraliche, dilatazione atriale sinistra, bassa gittata. Un aspetto caratteristico del mixoma è che generalmente (ma non sempre) la sede di impianto è a livello della fossa ovale con un sottile peduncolo; al contrario, i trombi atriali tendono ad avere una larga base di impianto a livello della parete posteriore e laterale, e soprattutto a localizzarsi a livello dell'auricola.

L'ecocardiografia ha un ruolo fondamentale anche nel follow-up dopo l'intervento chirurgico di resezione, permettendo di identificare le recidive, che sono in genere più frequenti nelle forme familiari (fino al 22% dei casi).

Rabdomioma

I rabdomiomi sono più frequenti durante l'età pediatrica e rappresentano circa il 20% dei tumori cardiaci primitivi. Alcuni autori lo considerano un amartoma piuttosto che una neoplasia vera e propria.

Microscopicamente, la cellula caratteristica – spider cell – è una grande cellula contenente miofibrille.

In genere hanno l'aspetto di masse con loca-

lizzazioni multiple in più del 90% dei casi e coinvolgono prevalentemente il miocardio ventricolare e il setto interventricolare. Il diametro può variare da alcuni millimetri fino a diversi centimetri. I rabdomiomi più piccoli possono avere localizzazione intramurale, mentre quelli di dimensioni maggiori si estendono all'interno della cavità ventricolare. In un terzo dei casi sono associati a sclerosi tuberosa e possono essere causati da un difetto nell'apoptosi cellulare.

Dal punto di vista della diagnosi, l'ecocardiografia consente di identificare una o più masse in genere rotondeggianti, con ecostruttura piuttosto omogenea simile a quella del miocardio, e di definirne i rapporti anatomici con le strutture cardiache.

Con l'ecocardiografia è possibile valutare l'andamento di queste masse e sono state segnalate documentazioni ecocardiografiche di regressione delle masse stesse.

Fibroma

Come i rabdomiomi, i fibromi si rilevano prevalentemente in età pediatrica, ma possono essere riscontrati anche in soggetti adulti. Sono localizzati all'interno del miocardio ventricolare, soprattutto a livello della parete libera. Sono composti da tessuto connettivo fibroso. In genere non sono capsulati e contengono zone calcifiche, che ne facilitano il riconoscimento.

La Sindrome di Gorlin, malattia a trasmissione autosomica dominante, che si manifesta con aumento della circonferenza occipitale, cheratocisti odontogene della mandibola, cisti epidermoidi, anomalie costali e carcinomi cutanei basocellulari, è associata in circa il 14% con fibromi cardiaci.

Fibroelastoma papillare

Sono anche definiti papillomi o fibromi papillari. Si tratta di un papilloma benigno non vascolarizzato a origine dall'endocardio, che si localizza quasi esclusivamente sulle valvole cardiache e sull'apparato tensore delle valvole atrioventricolari. Il fibroelastoma papillare ha la possibilità di inserirsi su entrambi i versanti endocardici delle valvole. Le semilunari aortiche sono interessate con una frequenza doppia rispetto a ciascuna delle altre valvole. Morfologicamente, si presenta come una massa frasta-

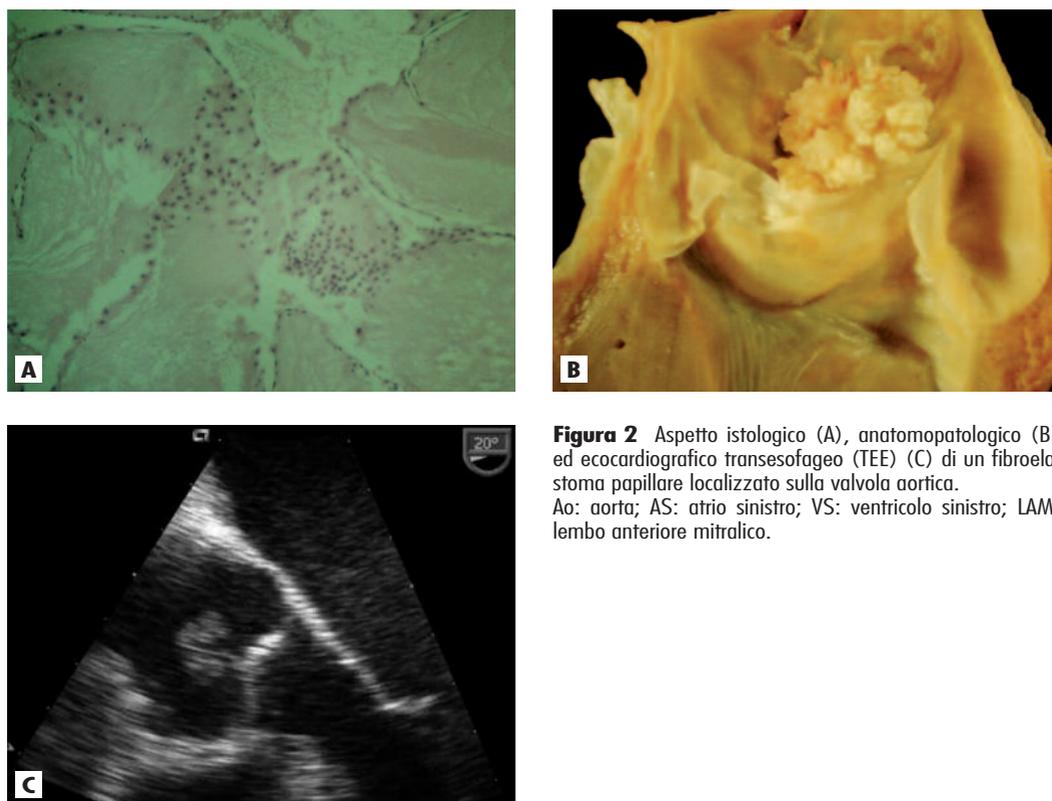


Figura 2 Aspetto istologico (A), anatomopatologico (B) ed ecocardiografico transesofageo (TEE) (C) di un fibroelastoma papillare localizzato sulla valvola aortica. Ao: aorta; AS: atrio sinistro; VS: ventricolo sinistro; LAM: lembo anteriore mitralico.

gliata di piccole dimensioni con numerose escrescenze papillari. Tale struttura lo rende facilmente emboligeno. Nella diagnosi differenziale va distinto da un'escrescenza di Lamb1 (cui istologicamente è affine) e, soprattutto, dalle vegetazioni endocarditiche. L'escrescenza di Lamb1 è una formazione fibroendoteliale papillare che interessa prevalentemente la parte centrale delle semilunari a livello del nodulo fibrocartilagineo di Aranzio e, più raramente, il margine libero delle valvole atrioventricolari. Le vegetazioni endocarditiche interessano generalmente lembi valvolari deformati e si localizzano sul versante sottoposto a maggior stress emodinamico (versante ventricolare delle valvole semilunari e atriale delle valvole atrioventricolari).

All'ecocardiografia ha l'aspetto di una masserella di piccole dimensioni (dell'ordine di qualche millimetro), pedunculata e mobile, ma può avere anche localizzazioni multiple. L'ecocardiografia permette inoltre di evidenziare, anche se piuttosto rare, possibili alterazioni funzionali delle valvole interessate (figura 2).

Lipoma

I lipomi sono tumori cardiaci relativamente benigni caratterizzati da accumulo di cellule adipose. Possono localizzarsi a livello di qualsiasi struttura cardiaca. All'interno del pericardio possono raggiungere dimensioni ragguardevoli, mentre il lipoma intramiocardico è in genere piccolo e capsulato; infine, quello localizzato a livello valvolare può porre problemi di diagnosi differenziale con altre masse quali cisti, linfangiomi o vegetazioni endocarditiche. In alcuni casi i lipomi possono essere intracavitari e pedunculati ed entrare in diagnosi differenziale con i mixomi.

Dal punto di vista ecocardiografico, i lipomi si presentano come masserelle rotondeggianti ipoecogene.

Emangioma

Gli emangiomi cardiaci rappresentano il 5-10% dei tumori cardiaci benigni. Possono manifestarsi a tutte le età e in tutte le camere cardiache. Spesso il loro riscontro è occasionale poi-

ché la maggior parte dei pazienti è asintomatica. Diversi tipi di emangiomi sono stati descritti (capillary, venous, racemose and cavernous). Possono essere di varie dimensioni. Sono costituiti da cellule endoteliali con aree di emorragia. L'ecocardiografia permette di evidenziare la massa. Con la TC e soprattutto la RM è possibile ottenere non solo informazioni sulla morfologia e i rapporti spaziali, ma anche una caratterizzazione tissutale e l'origine vascolare della massa. Infatti, l'emangioma cardiaco normalmente mostra una densità intermedia alle immagini T1 e una iperdensità alle immagini T2.

Teratomi

I teratomi sono tumori misti che originano da tutte e 3 le linee germinali e tendono a presentarsi nel cuore destro. Da notare è che circa il 20% dei teratomi ha caratteristiche maligne.

Tumori maligni primitivi del cuore

I tumori maligni primitivi del cuore rappresentano circa il 25% dei tumori cardiaci primitivi. Sono clinicamente più aggressivi dei tumori benigni e possono portare rapidamente allo sviluppo di scompenso, versamento pericardico e tamponamento, compressione della vena cava e aritmie.

Istologicamente, la maggioranza dei tumori maligni primitivi sono sarcomi e linfomi. Rari tumori maligni includono invece istiocitoma fibroso, osteosarcoma, condrosarcoma, fibrosarcoma, linfofibrosarcoma ecc.

Circa il 95% dei tumori maligni primitivi del cuore sono sarcomi e tra questi i più frequenti sono gli angiosarcomi. L'angiosarcoma generalmente è localizzato a livello dell'atrio destro e coinvolge il pericardio, per cui si può presentare con un quadro di scompenso destro o di tamponamento. Il secondo tumore maligno per frequenza è il rhabdomyosarcoma, che può avere localizzazioni multiple e produrre fenomeni ostruttivi a livello valvolare in almeno una metà dei casi interessati. Si presenta come una o più masse a contorni irregolari che tende a infiltrare la parete e ad aggettare in cavità. È importante distinguere il liposarcoma dal lipoma.

I tumori primitivi maligni del cuore possono metastatizzare per diffusione locale nel torace

oppure dare localizzazioni secondarie a distanza, generalmente a livello della colonna vertebrale.

Il mesotelioma si colloca al terzo posto fra i tumori maligni cardiaci. L'ecocardiografia rileva versamento pericardico e masse ecogene disomogenee intrapericardiche, con possibile componente mista ma con componente solida prevalente.

Tumori metastatici

Il cuore costituisce una sede non infrequente di localizzazione metastatica di neoplasie che originano da altri organi. Le neoplasie secondarie del cuore sono più comuni (circa 20-40 volte) rispetto a quelle primitive; le metastasi possono avere localizzazione epicardica, endocardica e/o infiltrare la parete miocardica.

Le metastasi cardiache più frequentemente originano dai carcinomi (56%), seguiti da linfomi (20%), leucemie (12%), sarcomi (5.5%) e melanomi (4.4%). Il melanoma è la neoplasia che più frequentemente dà metastasi cardiache (50%), seguita dal carcinoma broncogeno (intorno al 30%), della mammella (30%), dell'esofago (23%), della tiroide (21%).

Le manifestazioni cliniche possono essere molto eterogenee in relazione a sede, dimensioni e caratteristiche della massa metastatica. Le metastasi cardiache generalmente appaiono tardivamente nel corso della malattia tumorale e raramente si osserva un interessamento cardiaco isolato senza disseminazione ad altri organi o in assenza di sintomatologia legata al tumore primitivo.

L'ecocardiografia fornisce un contributo essenziale nella diagnostica delle neoplasie cardiache secondarie. Essa consente di identificare e quantificare la presenza di versamento pericardico, di tamponamento cardiaco o di eventuale "costrizione" pericardica determinata dalla lesione neoplastica stessa, oltre a individuare eventuali localizzazioni metastatiche intramurali o endocavitarie.

Le caratteristiche principali delle masse neoplastiche secondarie sono: morfologia eterogenea, irregolare, spesso con estroflessioni e digitazioni, di dimensioni variabili, assenza di capsula, ecogenicità in genere disomogenea, assenza di netto piano di clivaggio rispetto alle strutture vicine, ma anzi spesso infiltranti le stesse.

Nuove tecniche ecocardiografiche

L'ecocardiografia è la metodica più ampiamente usata per l'iniziale valutazione delle masse cardiache, ma è già stata sottolineata la sua limitazione nella precisa distinzione fra trombi, tumori benigni e maligni, con le conseguenti problematiche per le scelte terapeutiche.

Negli ultimi anni l'avvento di nuove tecnologie come l'ecografia 3D e l'utilizzo di contrasti ultrasonografici ha permesso di ampliare e integrare la quantità e la qualità delle informazioni fornite dall'esame ecocardiografico standard.

L'ecocardiografia tridimensionale, ad esempio, attraverso l'acquisizione di un "full volume" permette di avere una visualizzazione completa e più precisa per quanto riguarda la forma della lesione neoplastica (molto spesso queste masse presentano forme irregolari) e le sue effettive dimensioni (mediante misurazioni multiplanari); fornisce, inoltre, una più precisa visualizzazione temporo-spaziale della lesione eteroproduttiva, caratterizzando in maniera dettagliata i rapporti che la massa contrae con le strutture adiacenti¹⁰.

Infine, la valutazione 3D, ancor di più se effettuata mediante approccio transesofageo¹¹, permette una più accurata definizione del "surgical planning".

Come già accennato, i recenti progressi nel campo dell'ecocardiografia con l'avvento dell'ecocontrastografia hanno aperto nuove possibilità diagnostiche legate agli ultrasuoni. Attualmente, la principale indicazione all'uso del contrasto ultrasonografico è il miglioramento della visualizzazione del bordo endocardico per una più precisa definizione della funzione ventricolare regionale e globale. Possibili applicazioni dell'ecocontrastografia nell'ambito dello studio delle masse cardiache sono il miglioramento della caratterizzazione morfologica e la valutazione delle perfusioni della massa.

Abbiamo già sottolineato come la diagnosi sulla natura di una massa si fondi sulla combinazione di dati clinici, aspetti ecocardiografici e localizzazione della massa. Lo studio della sua vascolarizzazione rispetto al miocardio adiacente può essere un elemento aggiuntivo utile per la diagnosi. Infatti il miocardio normale è molto vascolarizzato (densità capillare 2.500-3.000/mm³), ma la maggior parte dei tumori maligni presenta una neovascolarizzazione

che supplisce le cellule maligne in rapida crescita, spesso nella forma di vasi dilatati e concentrati. I tumori stromali, come i mixomi, presentano invece una scarsa vascolarizzazione, mentre i trombi sono senza vasi. L'ecocontrastografia, visualizzando la perfusione, può essere utile per differenziare i tumori maligni molto vascolarizzati da quelli benigni e dai trombi. Alcuni autori hanno valutato l'utilità dell'ecocontrastografia nello studio delle masse cardiache dimostrando la possibilità di una differenziazione tra la scarsa vascolarità di un tumore benigno, la neovascolarizzazione di un tumore maligno o di un tumore vascolare e l'assenza di vascolarizzazione in un trombo¹².

Possibili prospettive future dell'ecocontrastografia potranno essere legate allo sviluppo di microbolle marcate con specifici markers di malattia che permetterebbero una diagnosi con ultrasuoni non invasiva di processi molecolari e cellulari, così come la possibilità di interazione delle microbolle con gli antigeni tumorali permetterebbe la diagnosi di metastasi e di caratterizzare il fenotipo del tumore^{13, 14}.

Altre metodiche di imaging

La TC e la RM possono essere utili nella diagnosi e caratterizzazione dei tumori quando vi siano dubbi all'ecocardiografia o sia necessaria una caratterizzazione tissutale della massa. Sono inoltre fondamentali per la valutazione delle masse situate nel mediastino e paracardiache.

Rispetto all'ecocardiografia, la RM non ha i limiti legati alla finestra acustica del paziente, permette un ampio campo di esplorazione con alta risoluzione temporale (30 e 50 ms) e caratterizzazione tissutale delle masse cardiache mediante l'analisi dei tempi di rilassamento T1 e T2 e la valutazione del comportamento del contrasto (gadolinio), permettendo così di definire se la massa è vascolarizzata, a componente prevalentemente fibrosa, lipomatosa, muscolare, e di valutare il grado di infiltrazione della massa^{15, 16}.

La TC è una metodica alternativa che permette di studiare in particolare quei pazienti che non possono essere sottoposti a RM, come i portatori di device metallici (per esempio pacemaker, clip chirurgiche ecc.). È particolarmente utile per caratterizzare le calcifi-

cazioni e nelle acquisizioni cardiosincronizzate permette la valutazione simultanea delle coronarie. La TC ha una risoluzione temporale inferiore (75 e 150 ms) e utilizza radiazioni ionizzanti anche se con i nuovi sviluppi tecnologici si è ottenuta una riduzione della dose di esposizione e la tecnologia continua ad evolvere¹⁷.

Conclusioni

L'ecocardiografia rimane la prima metodica d'esame nella valutazione dei tumori cardiaci, per la sua diffusa disponibilità, la portabilità,

il basso costo e per le informazioni di natura funzionale. I criteri seguiti nella formulazione di una diagnosi differenziale di una massa comprendono la localizzazione, la dimensione, la forma, il tessuto, la mobilità, la sede di attacco, la presenza o assenza di infiltrazione miocardica.

La TC e la RM possono essere utili nella diagnosi e nella caratterizzazione dei tumori quando vi siano dubbi all'ecocardiografia. Inoltre, sono fondamentali per la valutazione dei tumori pericardici o quando vi sia un'estensione alle strutture adiacenti e nello studio delle masse mediastiniche e paracardiache.

BIBLIOGRAFIA

1. BUTANY J, NAIR V, NASEEMUDDIN A, NAIR GM, CATTON C, YAU T: Cardiac tumours: diagnosis and management. *Lancet Oncol* 2005;6:219-228
2. McALLISTER HA, Jr: Primary tumors and cysts of the heart and pericardium. *Curr Probl Cardiol* 1979;4:1-51
3. REYNEN K: Frequency of primary tumors of the heart. *Am J Cardiol* 1996;77:107
4. SALCEDO EE, COHEN GI, WHITE RD, DAVISON MB: Cardiac tumors: diagnosis and management. *Curr Probl Cardiol* 1992;17:73-137
5. KAMINAGA T, TAKESHITA T, KIMURA I: Role of magnetic resonance imaging for evaluation of tumors in the cardiac region. *Eur Radiol* 2003;13:L1-10
6. MADER MT, POULTON TB, WHITE RD: Malignant tumors of the heart and great vessels: MR imaging appearance. *Radiographics* 1997;17:145-153
7. MENG Q, LAI H, LIMA J, TONG W, QIAN Y, LAI S: Echocardiographic and pathologic characteristics of primary cardiac tumors: a study of 149 cases. *Int J Cardiol* 2002;84:69-75
8. GOLDMAN JH, FOSTER E: Transesophageal echocardiographic (TEE) evaluation of intracardiac and pericardial masses. *Cardiol Clin* 2000;18:849-860
9. HOFFMANN U, GLOBITS S, FRANK H: Cardiac and paracardiac masses. Current opinion on diagnostic evaluation by magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 1998;19:553-563
10. PLANA JC et Al: Added value of real-time three-dimensional echocardiography in assessing cardiac masses. *Current Cardiology Reports* 2009; 11:205-209
11. MULLER S, FEUCHTNER G, BONATTI J et Al: Value of transesophageal 3D echocardiography as an adjunct to conventional 2D imaging in preoperative evaluation of cardiac masses. *Echocardiography* 2008;25:624-631
12. KIRKPATRICK JN, WONG T, BEDNARZ JE et Al: Differential diagnosis of cardiac masses using contrast echocardiographic perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1412-1419
13. LINDNER JR: Evolving applications for contrast ultrasound. *Am J Cardiol* 2002;90:72J-80J
14. ELLEGALA DB, LEONG-POI H, CARPENTER JE et Al: Imaging tumor angiogenesis with contrast ultrasound and microbubbles targeted to alpha(v)beta3. *Circulation* 2003;108:336-341
15. WA SL, SAMPSON C, LIU Y: Cardiac and Paracardiac Masses: Complementary role of echocardiography and magnetic resonance imaging. *Echocardiography* 1998;15:139-146
16. Kima JS, Kimb HH, Yoon Y: Imaging of pericardial diseases. *Clinical Radiology* 2007;62: 626-631
17. ANAVEKAR NS, BONNICHSEN CR, FOLEY TA, MORRIS MF, MARTINEZ MW, WILLIAMSON EE et Al: Computed tomography of cardiac pseudotumors and neoplasms. *Radiol Clin N Am* 2010; 48:799-816

TUMORI CARDIACI PRIMITIVI E SECONDARI: TERAPIA

Aldo Cannata, Tiziano Colombo, Luca Botta, Ilaria Schiavetto¹

Struttura Complessa di Cardiocirurgia, Dipartimento Cardiovascolare "A. De Gasperis", Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda-Milano

¹ *Dipartimento Oncologico, Oncologia Falck, Dipartimento Cardiovascolare "A. De Gasperis", Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda-Milano*

Neoplasie cardiache primitive

Una stima esatta dell'incidenza delle neoplasie cardiache primitive risulta molto difficoltosa. Nelle casistiche autoptiche riportate in letteratura essa oscilla tra 0.0017% ed 0.28%¹. I tumori benigni costituiscono, per incidenza, la maggior parte dei tumori cardiaci primitivi. Nella casistica riportata dall'Air Force Institute of Pathology negli Stati Uniti, tale incidenza è pari a 62%¹. Il rimanente 38% è rappresentato da forme maligne primitive. Dal punto di vista clinico, in molti casi, soprattutto nei tumori benigni, la neoplasia non determina la comparsa di sintomi o segni e pertanto la diagnosi viene formulata durante un riscontro occasionale, ad esempio in seguito all'effettuazione di un ecocardiogramma di controllo. Tuttavia, l'effetto massa secondario all'accrescimento neoplastico può causare disturbi differenti in funzione della localizzazione del tumore stesso. Ad esempio, un mixoma atriale sinistro può ostruire l'orifizio atrioventricolare sinistro, simulando in tal modo una stenosi mitralica. Oppure la massa può favorire la comparsa di aritmie per compressione del tessuto miocardico circostante. Infine, in caso di localizzazione endoluminale, il tumore può frammentarsi ed embolizzare nella circolazione sistemica o polmonare.

Neoplasie cardiache primitive benigne

MIXOMA Il mixoma è un tumore dell'endocardio di natura benigna. È la forma specifica più frequente di neoplasia cardiaca primitiva, rappresentando un terzo di tutti i tumori cardiaci. È un tumore tipico dell'età adulta. Infatti, alla diagnosi l'età media dei pazienti affetti da mixoma è pari a 50 anni. È stata osservata una lieve predilezione per il sesso femminile.

Nella maggioranza dei pazienti il mixoma è sporadico, cioè non è osservabile una familiarità per tale condizione. Tuttavia, in una minoranza di casi (5% dei casi) è diagnosticabile una forma familiare, associata a macchie cutanee pigmentate (lentiggini), iperattività endocrina e neurofibromatosi mixoide. Questa forma, nota anche come *Carney complex*, è a trasmissione autosomica dominante ed è caratterizzata da un esordio più precoce del mixoma cardiaco, che insorge in genere nella terza decade di vita, e dalla frequente presenza di mixomi cardiaci multipli, particolarmente inclini all'embolizzazione in quanto molto friabili. Nei pazienti affetti da *Carney complex* è stata riportata un'umentata incidenza di recidive di mixoma cardiaco dopo resezione chirurgica². La localizzazione più frequente (75% dei casi) è sul versante atriale sinistro del setto interatriale, con un peduncolo che si inserisce in corrispondenza della fossa ovale. Nei rimanenti casi il mixoma può insorgere in una qualunque delle cavità cardiache, in particolare nell'atrio destro. Nella grande maggioranza dei pazienti il mixoma è isolato, essendo molto di rado multiplo. Anche se può decorrere in modo del tutto asintomatico, non è infrequente una presentazione clinica con sintomi secondari all'ostruzione degli orifizi atrioventricolari e/o all'embolizzazione del tessuto neoplastico stesso che è spesso friabile.

FIBROELASTOMA PAPILLARE Il fibroelastoma papillare è un papilloma avascolare dell'endocardio, di natura benigna. La sua esatta incidenza è sconosciuta, anche a causa delle dimensioni millimetriche che ne rendono difficile il riconoscimento. Tuttavia, esso rappresenta l'8% di tutti i tumori cardiaci, risultando quindi il secondo tumore benigno cardiaco, dopo il mixoma, per frequenza. È una lesione tipica dell'età

adulta, che insorge in media all'età di 60 anni. Può insorgere in un qualunque punto dell'endocardio, valvolare e non, anche se più spesso si localizza sulla superficie della valvola mitralica (33% dei casi)³. Quando coinvolge la valvola aortica (22% dei casi), è talora difficilmente distinguibile dalle escrescenze di Lambl, formazioni non tumorali tipiche dell'anziano. In un terzo dei casi, il fibroelastoma papillare non causa sintomi, anche in ragione delle piccole dimensioni. Tuttavia, nel 50% dei casi circa può determinare la comparsa di episodi tromboembolici, anche fatali, soprattutto cerebrali, ma anche coronarici e, raramente, renali.

NEOPLASIE CARDIACHE PRIMITIVE MALIGNI I tumori maligni costituiscono, per frequenza, 1/3 di tutte le neoplasie cardiache primitive. Nella grande maggioranza dei casi si tratta di sarcomi, di cui l'angiosarcoma, le forme indifferenziate e l'istiocitoma fibroso maligno rappresentano le forme più frequenti. Sono neoplasie dell'età adulta, insorgenti in genere nella quarta e quinta decade di vita. Con l'eccezione dell'angiosarcoma, che mostra una marcata predilezione per il settore destro del cuore, i sarcomi cardiaci si localizzano prevalentemente nell'atrio sinistro, causando sintomi da ostruzione dell'orifizio atrioventricolare sinistro (dispnea, sincope, edema polmonare). In caso di estensione al pericardio, è possibile la formazione di versamento pericardico anche abbondante, sieroso-ematico, con frequente evoluzione in tamponamento. Sono stati osservati anche casi di embolizzazione sistemica del tessuto neoplastico. Le localizzazioni metastatiche più frequenti sono rappresentate dai polmoni, dalle vertebre, dal fegato e dall'encefalo.

ANGIOSARCOMA CARDIACO Come precedentemente accennato, l'angiosarcoma è l'unico sarcoma cardiaco che presenta una spiccata predilezione per le cavità destre del cuore. Infatti, nel 90% dei casi insorge nell'atrio destro, tipicamente con infiltrazione del pericardio. È frequente la metastatizzazione polmonare.

RABDOMIOSARCOMA Il rabdomiosarcoma costituisce meno del 10% dei casi di sarcoma cardiaco e tipicamente viene diagnosticato in età più precoce rispetto agli altri sarcomi, insorgendo in genere nella terza decade di vita. Non

predilige una camera cardiaca in particolare, potendo originare dalle strutture atriali o ventricolari di ambo i lati.

Neoplasie cardiache secondarie

La localizzazione cardiaca secondaria di neoplasie maligne extra-cardiache è relativamente frequente, essendo riscontrabile nel 12% delle autopsie eseguite in pazienti deceduti per cancro⁴. In ordine decrescente di frequenza, i tumori maligni che metastatizzano al cuore sono il carcinoma del polmone, i linfomi, il carcinoma della mammella, le leucemie, il carcinoma dello stomaco, il melanoma, il carcinoma epatocellulare ed, infine, il carcinoma del colon. Tuttavia, tenendo in considerazione l'incidenza del tumore primitivo nella popolazione generale, le neoplasie maligne con spiccato tropismo per la metastatizzazione cardiaca sono rappresentate dalla leucemia, dal melanoma e dal carcinoma della tiroide.

Principi di trattamento chirurgico

Come nella gran parte delle malattie neoplastiche, la cura delle neoplasie cardiache richiede di necessità l'exeresi chirurgica. Per quanto concerne le neoplasie cardiache, la stessa diagnosi impone la **resezione chirurgica**. L'aggressività nel trattamento dipende, per le forme benigne, dall'elevato rischio di complicanze in storia naturale, soprattutto di natura tromboembolica; per le forme maligne, dalla prognosi estremamente sfavorevole a breve termine. L'operabilità della lesione è correlata, oltre che dalle condizioni generali del paziente, soprattutto dalla sede anatomica del tumore. Tutte le lesioni endocardiche richiedono di necessità un intervento a cuore aperto e, quindi, la circolazione extracorporea e l'arresto cardiaco con cardioplegia. L'obbligo di eseguire una resezione che comprenda margini di tessuto libero da neoplasia, fa sì che in molti casi si rendano necessarie l'asportazione, parziale o completa, delle strutture cardiache contigue e quindi la ricostruzione delle stesse. Ad esempio, l'asportazione del mixoma atriale sinistro richiede, nella grandissima maggioranza dei casi, la rimozione di parte del setto interatriale. In genere, questo viene ricostruito applicando un patch di pericardio bovino ai bordi

del difetto creato dal chirurgo. In caso di lesione tumorale benigna con impianto su una valvola, la sede e le dimensioni della massa condizionano la necessità di ricostruzione o sostituzione valvolare. Un fibroelastoma papillare di 5mm di diametro, peduncolato, sito sul lembo anteriore della mitrale, può essere resecato senza produrre alcuna lesione iatrogena alla valvola. Invece, l'exeresi di un tumore localizzato su una corda tendinea del margine libero della mitrale richiede l'asportazione della corda e, quindi, la ricostruzione della stessa con una neo-corda in ePTFE al fine di ripristinare la continenza valvolare.

I risultati ospedalieri della chirurgia dei tumori cardiaci, riferiti sostanzialmente alle forme benigne, sono eccellenti. Bossert e colleghi² riportano una mortalità ospedaliera pari a 3% in una casistica di 77 pazienti affetti da tumori cardiaci (di cui 73 benigni), trattati con exeresi della neoplasia mediante tecniche chirurgiche convenzionali, non osservando alcun caso di recidiva di neoplasia benigna ad un follow-up medio di 5 anni circa. Simili risultati sono stati osservati anche da altri gruppi⁶. Elbardissi e colleghi⁷ hanno riportato per i pazienti operati per mixoma una sopravvivenza a lungo termine sovrapponibile a quella della popolazione generale. Inoltre, nel corso degli ultimi anni sono stati pubblicati risultati molto soddisfacenti anche mediante l'utilizzo di tecniche mini-invasive endoscopiche⁸. Per quanto concerne i tumori benigni, ed in particolare il mixoma atriale, il rischio di recidiva è basso, anche se difficilmente quantificabile. Una revisione della letteratura ha riportato un tasso di recidiva di mixoma pari a 7%, sulla base delle casistiche pubblicate². L'età media dei pazienti al momento della recidiva è di 32 anni. In considerazione di questo dato, decisamente inferiore all'età media di tutti i pazienti affetti da mixoma, è verosimile che il principale fattore di rischio per lo sviluppo di una recidiva sia rappresentato dalla forma famigliare di mixoma. Tuttavia è possibile che possano avere un ruolo, in alcuni casi, un'exeresi chirurgica incompleta, senza adeguati margini liberi, e la disseminazione intracardiaca di cellule tumorali. Il rischio di recidiva impone un periodico follow-up clinico ed ecocardiografico di tutti i pazienti operati per mixoma, soprattutto se di età inferiore a 40 anni.

Meno soddisfacenti sono i risultati immediati nel trattamento delle forme maligne. È stata riportata una mortalità ospedaliera variabile dal 5 al 22%⁹. In alcuni casi, particolarmente i tumori maligni dell'atrio sinistro, la massa non può essere completamente asportata con il cuore in situ. In questi pazienti, la neoplasia può essere resecata solo dopo aver effettuato una cardiectomia completa in circolazione extracorporea. Dopo aver asportato la massa tumorale ex-vivo "sul banco", il cuore viene rianastomizzato secondo la tecnica convenzionale del trapianto cardiaco. In tal modo si realizza un **"auto-trapianto" cardiaco**. Impiegato per la prima volta da Cooley nel 1985 per trattamento dei tumori cardiaci, l'auto-trapianto rappresenta oggi un'opzione in casi estremamente selezionati. In una serie di 20 pazienti, Reardon e colleghi¹⁰ riportano una mortalità operatoria pari a 0% negli autotrapianti cardiaci isolati. Tuttavia la sopravvivenza media postoperatoria, sebbene superiore a quella dopo sola chemioterapia (6 mesi)¹¹ e dopo exeresi chirurgica convenzionale⁵⁻⁷ è di soli 22 mesi nei pazienti affetti da sarcoma. Infine, il **trapianto cardiaco** costituisce un'ulteriore possibilità di trattamento per i tumori che pongono eccezionali difficoltà tecniche di resezione. Se da un lato la cardiectomia consente di ottenere una radicalità di asportazione non altrimenti ottenibile, la necessità di una terapia immunosoppressiva a vita dopo trapianto rappresenta un significativo svantaggio in termini di rischio di recidiva tumorale. A ciò vanno aggiunti i rischi specifici del trapianto stesso (graft failure, effetti collaterali della terapia immunosoppressiva) ed i tempi di attesa, anche lunghi, per la disponibilità di una risorsa estremamente limitata come un donatore idoneo. I risultati del trapianto in campo oncologico sono limitati sia come casistica disponibile sia come sopravvivenza postoperatoria. Infatti, la sopravvivenza è risultata variabile da 8 a 105 mesi (media 46 mesi) per i tumori benigni e da 1 a 66 mesi per i tumori maligni (media 12 mesi per i pazienti deceduti e 27 mesi per i pazienti sopravvissuti ed ancora seguiti al follow-up). Tutti i pazienti con neoplasia maligna deceduti hanno avuto ricorrenza loco-regionale del tumore o metastasi¹². Nei casi di difficile valutazione della reseccabilità del tumore, l'intervento di trapianto dovrà prevedere la disponibilità di

un secondo ricevente qualora si riuscisse ad effettuare un intervento convenzionale con resezione completa del tumore senza ricorrere all'impianto di un nuovo graft.

A causa della possibile inadeguatezza del trattamento chirurgico e del rischio di metastasi, viene raccomandata una **terapia coadiuvante** chemioterapica e radioterapica. Tale terapia è indicata nelle forme tumorali avanzate o ricorrenti, e nei casi di positività dei margini di resezione chirurgica. Uberfuhr e colleghi¹³ hanno riportato risultati migliori quando la chemioterapia è stata iniziata preoperatoria e non solo limitata alla fase postoperatoria. La chemioterapia preoperatoria induce una regressione delle forme chemiosensibili, facilitando la resezione chirurgica ed eradicando le micrometastasi precoci. Nei pazienti "responders" quindi il trapianto associato ad una strategia di trattamento pre- e postoperatoria sembra offrire una chance di miglior sopravvivenza a lungo termine. La radioterapia associata alla chemioterapia sembra maggiormente appropriata nei casi di linfoma cardiaco primario. Non sono comunque disponibili trials clinici randomizzati ed i benefici della terapia coadiuvante in associazione al trattamento chirurgico non sono statisticamente accertati. In alcuni studi la resezione chirurgica completa è risultata l'unica variabile in grado di influenzare la sopravvivenza.

Recentemente è stato descritto un caso di linfoma cardiaco primario trattato con **terapia sequenziale** (cardiectomia, supporto circolato-

rio con device biventriolare paracorporeo, successivo trapianto e polichemioterapia) ed attualmente in remissione neoplastica completa ad un follow-up di 6 mesi¹⁴.

Conclusioni

La prognosi dei tumori del cuore è strettamente correlata alla precocità della diagnosi. La presenza di sintomi aspecifici ed il mancato riconoscimento diagnostico sono le determinanti della ritardata presentazione presso i Centri che possono impostare la strategia terapeutica. La disponibilità attuale di metodiche come l'Eco, la TAC e la RMN dovrebbero consentire una caratterizzazione precoce delle forme tumorali. Un'ampia resezione chirurgica rimane l'obiettivo principale della strategia terapeutica. I medici non dovrebbero trascurare il sospetto diagnostico di neoplasia cardiaca poiché è reale la possibilità di ottenere un buon risultato a distanza con la resezione chirurgica precoce. L'autotrapianto ed il trapianto cardiaco possono consentire di annullare le recidive locali del tumore mediante una resezione completa ma, per i tumori maligni, il rischio di metastasi rimane comunque. Il ruolo del trapianto cardiaco, nei casi senza evidenza extracardiaca della malattia, deve comunque essere valutato attentamente per ogni singolo paziente. Un approccio multidisciplinare (cardiologico, cardiocirurgico, oncologico) consente di ottenere i migliori risultati possibili.

BIBLIOGRAFIA

1. VIRMANI R, BURKE A, FARB A, ATKINSON JB: Tumors and tumor-like lesions of the heart and great vessels. *Cardiovascular Pathology* 2001; 424-468
2. SHINFELD A, KATSUMATA T, WESTABY S: Recurrent cardiac myxoma: seeding or multifocal disease? *Ann Thorac Surg* 1998;66:285-288
3. HOWARD RA, ALDEA GS, SHAPIRA OM et Al: Papillary fibroelastoma: increasing recognition of a surgical disease. *Ann Thorac Surg* 1999;68: 1881-1885
4. ABRAHAM KP, REDDY V, GATTUSO P: Neoplasms metastatic to the heart: review of 3314 consecutive autopsies. *Am J Cardiovasc Pathol* 1990;3: 195-198
5. BOSSERT T, GUMMERT JF, BATELLINI R et Al: Surgical experience with 77 primary cardiac tumors. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005;4: 311-315
6. CENTOFANTI P, DI ROSA E, DEORSOLA L et Al: Primary cardiac tumors: early and late results of surgical treatment in 91 patients. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1236-1241
7. ELBARDISSI AW, DEARANI JA, DALY RC et Al: Survival after resection of primary cardiac tumors: a 48-year experience. *Circulation* 2008;118(14 Suppl):S7-15
8. DESHPANDE RP, CASSELMAN F, BAKIR I et Al: Endoscopic cardiac tumor resection. *Ann Thorac Surg* 2007;83:2142-2146

9. BAKAEEN FG, REARDON MJ, COSELLI JS et Al: Surgical outcome in 85 patients with primary cardiac tumors. *Am J Surg* 2003;186:641-647
10. BLACKMON SH, PATEL AR, BRUCKNER BA et Al: Cardiac autotransplantation for malignant or complex primary left-heart tumors. *Tex Heart Inst J* 2008;35:296-300
11. HERRMANN MA, SHANKERMAN RA, EDWARDS WD et Al: Primary cardiac angiosarcoma: a clinicopathologic study of six cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:655-664
12. GOWDAMARAJAN A, MICHLER RE: Therapy for primary cardiac tumors: is there a role for heart transplantation? *Curr Opin Cardiol* 2000;15:121-125
13. UBERFUHR P, MEISER B, FUCHS A et Al: Heart transplantation: an approach to treating primary cardiac sarcoma? *J Heart Lung Transplant* 2002;21:1135-1139
14. RIED M, RUPPRECHT L, HIRT S et Al: Sequential therapy of primary cardiac lymphoma with cardiectomy, total artificial heart support, and cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:707-709

CARDIOTOSSICITÀ NELLE CHEMIOTERAPIE: MECCANISMI BIOMOLECOLARI E TERAPIA

Carlo Cipolla, Andrea Marinetti, Chiara Redaelli Spreafico, Alessandro Colombo, Daniela Cardinale
Unità di Cardiologia, Istituto Europeo di Oncologia, IRCCS, Milano

La cardiotoxicità rappresenta uno dei fattori che più limita l'uso sia di farmaci antitumorali tradizionali sia di farmaci di nuova generazione, con un forte impatto sulla qualità di vita e sulla sopravvivenza del paziente, indipendentemente dal problema oncologico di base^{1,2}. La rilevanza clinica della cardiotoxicità è in continua ascesa come conseguenza del numero sempre crescente di pazienti che vengono sottoposti a chemioterapia (CT), dell'introduzione continua di nuovi agenti antitumorali sempre più aggressivi ed efficaci, nonché del prolungamento della sopravvivenza dei pazienti oncologici trattati con CT³⁻⁷.

Si distinguono due forme di cardiotoxicità indotta da CT^{8,9}:

- una forma **acuta** o **subacuta**, che si può manifestare già durante la somministrazione dei farmaci antitumorali e sino a due settimane dopo la fine del trattamento stesso. Le manifestazioni cliniche più frequenti possono variare da semplici alterazioni dell'elettrocardiogramma ad aritmie sopraventricolari e ventricolari, ipertensione, episodi di ischemia coronarica acuta, scompenso cardiaco acuto e sindrome pericardite/miocardite;
- una forma **cronica**, più frequente, dose-dipendente (se indotta da antracicline), che viene distinta a sua volta in due tipologie a seconda del momento di comparsa delle manifestazioni cliniche ad essa correlate:
 - *cronica precoce* ("early onset"): entro 1 anno dalla fine della CT;
 - *cronica tardiva* ("late onset"): dopo 1 anno dalla fine della CT.

Le manifestazioni cliniche più tipiche della cardiotoxicità cronica variano dalla disfunzione ventricolare sinistra asintomatica, allo svi-

luppo di una forma severa di cardiomiopatia (CMP) ipocinetica, sino alla morte cardiaca. L'incidenza della cardiotoxicità cronica è variabile in rapporto alla dose totale di antracicline somministrate, alla durata del follow-up considerato e alla definizione stessa di cardiotoxicità, potendo oscillare, nei vari studi, dal 5% sino al 65% dei casi trattati^{8,10-12}.

In genere questa forma di CMP ha una fase di asintomaticità che può durare anche molti mesi, ed è ancora oggi, a nostro parere erroneamente, ritenuta poco sensibile alla convenzionale terapia antiscompenso^{13,14}. Tuttavia esistono evidenze recenti del nostro gruppo che indicano che, se questa forma di CMP viene identificata precocemente ed un trattamento anti-scompenso viene tempestivamente iniziato, è ancora possibile un completo recupero funzionale¹⁵.

Da dati recenti della letteratura oncologica è emerso che i pazienti trattati con CT costituiscono un gruppo di soggetti a più elevato rischio di eventi cardiovascolari rispetto alla popolazione generale^{3,4}. Più della metà dei pazienti trattati con antracicline, valutati anche dopo 10-20 anni dalla diagnosi oncologica iniziale, presentano alterazioni cardiache di diversa entità e vanno incontro a scompenso cardiaco conclamato nel 5% dei casi ed a fenomeni aritmici nel 40%; la mortalità cardiaca in questa categoria di pazienti risulta essere 8 volte più alta. È stato inoltre evidenziato come pazienti trattati in passato con chemioterapici diversi dalle antracicline presentino a molti anni di distanza dalla fine del trattamento chemioterapico un'incidenza maggiore di morte cardiaca, ipertensione, dislipidemia, sindromi coronariche acute e stroke rispetto alla popolazione generale. Il rischio cardiovascolare correlato alla CT è stato recentemente paragonato a quello del fumo ed aver ricevuto chemiotera-

pia in passato è considerabile oggi come un nuovo fattore di rischio cardiovascolare. In uno studio realizzato nel nostro istituto, che ha considerato una popolazione di più di 700 pazienti sottoposti a CT ad alte dosi e monitorati per un periodo medio di 3,5 anni, gli eventi cardiaci avversi hanno riguardato il 16% della popolazione¹⁶.

È evidente, quindi, che i due mondi, quello cardiologico e quello oncologico, sono oggi portatori di interessi necessariamente comuni e che le terapie oncologiche devono essere strettamente valutate anche in termini cardiologici: da ciò la necessità di approfondire non solo gli aspetti epidemiologici e clinici generali ma anche quali siano i meccanismi intimi, cellulari, della cardiotossicità.

Meccanismi biomolecolari della cardiotossicità

La crescita tumorale e la formazione di metastasi è frequentemente guidata dall'attivazione di mutazioni di specifiche tirosin o serina/treonin-chinasi. Gli inibitori delle chinasi (KIs) si stanno rivelando armi di straordinaria efficacia clinica e costituiscono la cosiddetta targeted-therapy inibendo in maniera specifica le chinasi che guidano la progressione tumorale e lasciando intatta la funzione delle altre chinasi. Questi inibitori possono essere divisi in due classi fondamentali:

- a) gli anticorpi monoclonali che sono tipicamente diretti contro i recettori delle tirosin-chinasi o dei loro sistemi energetici legati;
- b) le cosiddette "small molecules" che hanno come target chinasi specifiche.

Le protein-chinasi sono enzimi che catalizzano il trasferimento di fosfato da ATP a substrati proteici (tirosina, serina, treonina) e questa fosforilazione dei substrati ne modifica la stessa attività, la posizione subcellulare, la stabilità e, in definitiva, l'azione complessiva. Un ruolo qualitativamente e quantitativamente cruciale viene svolto dalle tirosin-chinasi, che nell'uomo svolgono un ruolo centrale nella trasduzione di segnali extracellulari (per esempio fattori di crescita e citochine) in attivazione di signaling pathways che regolano la crescita cellulare, la differenziazione cellulare, metabolismo, migrazione, apoptosi e tutti i meccanismi funzionali

che rappresentano il destino di una cellula. Le chinasi che vengono mutate o super-esprese (*over-expressed*) nei diversi tipi di tumore tipicamente attivano delle vie cellulari che portano a proliferazione, inibizione dei fattori pro-apoptotici, attivazione dei fattori anti-apoptotici e promozione di angiogenesi^{17, 18}.

Dal punto di vista biomolecolare vi sono numerosi parallelismi tra i meccanismi di trasduzione cellulare che guidano verso la genesi tumorale e quelli implicati nei meccanismi di ipertrofia e sopravvivenza dei cardiomiociti, in particolare in condizioni cliniche nelle quali il cuore sia sottoposto ad uno stress particolare; infatti, l'inibizione delle chiavi costituite dalla attivazione delle chinasi che portano alla oncogenesi possono potenzialmente compromettere la sopravvivenza cellulare dei cardiomiociti.

È fondamentale definire due modalità differenti di tossicità che possono essere presenti e spiegare i meccanismi della cardiotossicità derivati dagli inibitori delle chinasi: la on-target toxicity e la off-target toxicity.

On-target toxicity

Nella *on-target toxicity* la chinasi che è l'oggetto e il target dell'inibizione terapeutica in termini di terapia anti-cancro conferisce al contrario un'importante, fisiologica funzione per il mantenimento della corretta funzionalità cardiaca ed endoteliale¹⁹. Pertanto la sua inibizione ha un effetto avverso sul cuore. Un classico esempio di questo meccanismo è la tossicità cardiaca prodotta dal trastuzumab (Herceptin), un farmaco di enorme successo clinico e di grande interesse biofarmacologico consistente in un anticorpo monoclonale diretto contro il recettore HER2; tale recettore HER2 (anche noto come ERBB2) è super-espresso in oltre il 20% dei tumori mammari (tra l'altro quelli a peggior prognosi) ed è critico per la regressione del tumore medesimo. L'inibizione del recettore HER2 mediante trastuzumab conferisce alle pazienti trattate un vantaggio straordinario in termini di sopravvivenza oncologica ma può indurre disfunzione ventricolare sinistra in un'alta percentuale di casi (dall'8 al 30 per cento, a seconda della letteratura)^{6, 13}. Apparentemente il recettore HER2 gioca un ruolo cruciale e critico nella proliferazione dei cardiomiociti durante lo sviluppo e nella loro sopravvivenza in età adulta. In aggiun-

ta, i recettori HER2 proteggono dalla cardiotossicità da antracicline, rendendo conto della crescente evidenza che una percentualmente e quantitativamente maggiore disfunzione ventricolare sinistra si osserva quando antracicline e trastuzumab siano somministrati in contemporanea o in cicli troppo ravvicinati. Tali effetti sono ancor più evidenti nei soggetti e nelle situazioni nelle quali il cuore è già sottoposto ad altri stress, nell'ipotesi che proprio i recettori HER2 siano per il cuore ed i vasi "difensivi" proprio in condizioni di maggiore difficoltà (ipertensione, ipossia, ischemia, riduzione di ossido nitrico ecc.), come illustrato nella figura 1.

Off-target toxicity

Nella *off-target toxicity* una chinasi che non è scopo della inibizione del farmaco antitumorale viene, al contrario, afinalisticamente inibita e, se tale chinasi ha un ruolo protettivo sul cuore e/o sul sistema endoteliale, viene a determinarsi cardiotossicità. Per esempio, il sunitinib, che fu inizialmente sviluppato principalmente per inibire i VEGFRs (vascular endothelial growth factor receptors, i recettori che determinano l'attività dei fattori di crescita vascolari endoteliali) nell'ambito del nuovo filone della terapia oncologica anti-angiogenetica, induce perdita del potenziale elettrico delle membrane mitocondriali e un vistoso *rundown* energetico cellulare. Tipicamente, quando i substrati energetici cellulari diminuiscono nei cardiomiociti, una chinasi chiamata AMPK (una protein-chinasi attivata dall'AMP) viene stimolata con conseguente incremento della

produzione di energia e riduzione del consumo energetico. Il sunitinib inibisce potentemente la attivazione dell'AMPK e ciò soprattutto nei cardiomiociti sottoposti a stress: la off-target inibizione dell'AMPK esercitata dal farmaco, quindi, gioca un ruolo drasticamente negativo sul mantenimento della omeostasi metabolica del cuore, specialmente in condizioni di difficoltà energetica.

Il meccanismo descritto rappresenta il prototipo degli effetti potenzialmente cardiotossici degli inibitori della angiogenesi (sunitinib, sorafenib) che si accompagnano ad un tipo di ipertensione particolarmente resistente e pericolosa perché spesso poco sensibile alla terapia e potenzialmente in grado, a sua volta, di precipitare/amplificare la disfunzione ventricolare miocardica.

Benché sia ormai chiaramente evidente l'implicazione di alcune chinasi critiche nella genesi della cardiotossicità da anticorpi monoclonali ed inibitori delle chinasi, rimane da chiarire se tale fenomeno sia da imputare a perdita secca di miociti (nel qual caso il fenomeno sarebbe irreversibile) o semplicemente a disfunzione dei miociti potenzialmente reversibile. I meccanismi di salvataggio cellulari sono multipli ed è, verosimilmente, l'intricata interrelazione tra l'inibizione di differenti meccanismi che rende conto della severità e della reversibilità o meno della cardiotossicità degli inibitori delle protein-chinasi utilizzate nelle terapie antitumorali. Su questo aspetto la ricerca di base e clinico-farmacologica è assai attiva e rappresenta uno degli affascinanti incroci tra la biologia del cuore e dei tumori che giustifica la nascita di una nuova disciplina, la cardioncologia. Una più approfondita conoscenza dei fenomeni di "cross targeting", il fenomeno che (come evidenziato nella figura 2) vede la simmetrica attivazione apoptotica delle caspasi cellulari come meccanismo

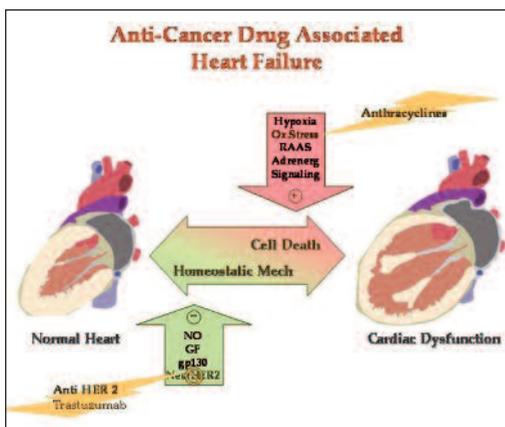


Figura 1 Alcune terapie antitumorali (antracicline e trastuzumab) mentre esercitano il loro effetto positivo su oncogenesi e progressione del tumore, al contrario esercitano un effetto negativo sulla omeostasi cardiaca, sia in termini diretti (tossicità cellulare diretta delle antracicline) che in termini di interferenza con i meccanismi di omeostasi e difesa cellulare indotti dallo stress (inibizione dei recettori HER2 del trastuzumab, inibizione delle neuroreguline, dei fattori di crescita – GF, dell'ossido nitrico – NO).

comune sia nella cellula tumorale mammaria sia nella normale cellula cardiomiocitica, renderà più chiari i meccanismi di salvataggio cellulare miocardico che le terapie oncologiche non dovranno inibire.

Diagnosi e terapia della cardiotoxicità da farmaci antitumorali

Il ruolo della troponina nella diagnosi e nella stratificazione prognostica dei pazienti con sindromi coronariche acute è ormai ampiamente consolidato. Più recentemente è stata valutata la loro possibile applicazione anche in campo oncologico nella diagnosi precoce del danno cardiaco indotto dalla CT e per la stratificazione del rischio cardiaco a breve e a lungo termine dei pazienti oncologici.

Complessivamente, le evidenze che si ricavano dagli studi finora pubblicati chiariscono che la valutazione seriata della Troponina I consente:

- di identificare i pazienti a rischio di cardiotoxicità in una fase estremamente precoce (subito dopo la CT), quando la compromissione funzionale cardiaca non si è ancora sviluppata e, quindi, non può essere ancora rilevata con criteri clinici e/o strumentali, con un anticipo di almeno 3 mesi rispetto alla comparsa di una significativa riduzione della funzione cardiaca; a questo proposito è necessario essere molto chiari sulla “non utilità” della ecocardio-

grafia nella diagnosi precoce/preclinica della cardiotoxicità nell'uomo;

b) di predire l'entità della compromissione funzionale, esistendo una forte correlazione tra l'entità del rialzo di Troponina I e la severità della successiva riduzione della funzione cardiaca;

c) di stratificare il rischio cardiaco dopo chemioterapia, distinguendo precocemente, i pazienti ad elevato rischio di cardiotoxicità, per i quali è necessario instaurare un protocollo di stretto controllo della funzione cardiaca, da quelli a rischio molto basso per i quali un monitoraggio cardiaco non è necessario (valore predittivo negativo 99%), con un rapporto costo-beneficio nettamente più favorevole;

d) di distinguere un danno cardiaco generalmente reversibile (trastuzumab) da quello irreversibile (antracicline);

e) di instaurare in tempo utile specifiche terapie cardioprotettive capaci di rallentare o bloccare l'evoluzione della disfunzione ventricolare dovuta alla cardiotoxicità.

Questo approccio è minimamente invasivo, poco costoso e facilmente ripetibile. Dalla nostra esperienza abbiamo osservato l'incremento di Troponina I in pazienti trattati con schemi chemioterapici molto diversi, contenenti o meno antracicline, come pure con nuovi farmaci, quali gli anticorpi monoclonali, gli inibitori delle tirosin-chinasi e gli anti-angiogenetici. Riteniamo fortemente, anche sulla base del confronto con i gruppi internazionali che collaborano con il nostro Istituto, che la Troponina I possa e debba essere proposta come gold standard marker per la valutazione del danno miocardico indotto sia da farmaci chemioterapici tradizionali sia da nuovi farmaci antitumorali, indipendentemente dal meccanismo alla base dell'effetto cardiottossico.

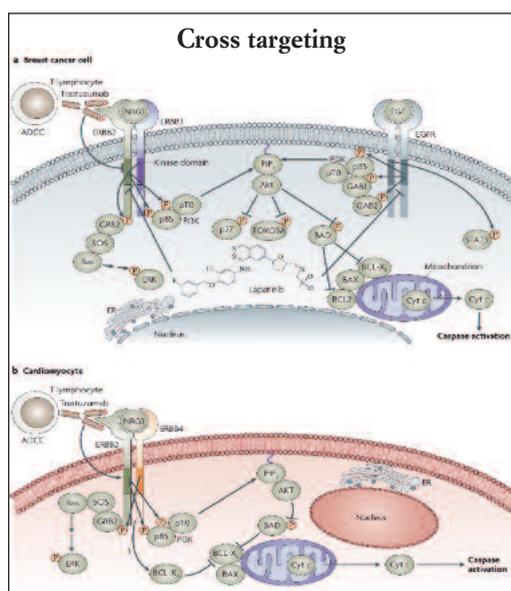


Figura 2 Complessi meccanismi cellulari portano all'attivazione delle caspasi intracellulari responsabili della apoptosi. Come evidente, un anticorpo monoclonale, il trastuzumab, ampiamente usato nella terapia oncologica dei tumori mammari che hanno super-espressione dei recettori HER2 contro i quali il farmaco agisce, esplica il suo effetto sia sulla cellula tumorale mammaria (parte alta) che sulla cellula cardiaca intatta (parte sotto), con potenziale effetto cardiottossico su quest'ultima. Da Force et Al Nature Reviews Cancer, 2007.

Il nostro orientamento attuale è, in tutti i pazienti con positività della Troponina I, di iniziare una terapia preventiva a base di enalapril, partendo con basse dosi e incrementando sino al dosaggio sufficiente a normalizzare i valori di Troponina I. La posologia massima verrà ovviamente modulata in base ai va-

lori pressori^{15, 20}. Un guadagno aggiuntivo può essere conseguito con l'associazione di beta-bloccante.

Tale terapia verrà mantenuta durante il completamento della terapia antitumorale e mantenuta per 12 mesi dopo la fine della stessa²¹.

BIBLIOGRAFIA

- HERBST RS, BAJORIN DF, BLEIBERG H et Al: Clinical cancer advances in cancer treatment, prevention, and screening. A report from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncology* 2006;24:190-205
- HERBST RS: Therapeutic options to target angiogenesis in human malignancies. *Expert Opin Emerg Drugs* 2006;11:635-650
- MENNA P, SALVATORELLI E, MINOTTI G: Cardiotoxicity of antitumor drugs. *Chem Res Toxicol* 2008;21:978-989
- YEH ETH, TONG AT, LENIHAN DJ et Al: Cardiovascular complications of cancer therapy. Diagnosis, pathogenesis and management. *Circulation* 2004;109:3122-3131
- ROBINSON LL, GREEN DM, HUDSON M, MEADOWS AT, MERTIENS AC, PACKER RJ et Al: Long-term outcomes of adult survivors of childhood cancer. *Cancer* 2005;104:2557-2564
- JONES LW, HAYKOWSKY MJ, SWARTZ JJ, DOUGLAS PS, MACKEY JR: Early breast cancer therapy and cardiovascular injury. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1435-1441
- CARVER JR, SHAPIRO CL, NG A, JACOBS L, SCHWARTZ C, VIRGO K et Al: American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary effects. *J Clin Oncol* 2007;25:3991-4008
- PAI VB, NAHATA MC: Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents. Incidence, treatment and prevention. *Drug Safety* 2000;22:263-302
- MONSUEZ JJ, CHARNIOT JC, VIGNAT N et Al: Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol* 2010 [Epub ahead of print]
- SINGAL PK, ILSKOVIC N: Doxorubin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998;339:900-905
- JENSEN BV, SKOVSGAARD T, NIELSEN SL: Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective blinded long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol* 2002;13:699-709
- LIPSHULTZ SE, LIPSITZ SR, MONE SR et Al: Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 1995;332:1738-1743
- YEH ETH, TONG AT, LENIHAN DJ et Al: Cardiovascular complications of cancer therapy. Diagnosis, pathogenesis and management. *Circulation* 2004;109:3122-3131
- BARRY E, ALVAREZ JA, SCULLY RE, MILLER TL, LIPSHULTZ SEI: Anthracycline-induced cardiotoxicity: course, pathophysiology, prevention and management. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:1039-1058
- CARDINALE D, COLOMBO A, LAMANTIA G et Al: Anthracycline-induced cardiomyopathy. Clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:213-220
- CARDINALE D, SANDRI MT, COLOMBO A et Al: Prognostic value of Troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004;109:2749-2754
- KRAUSE DS, VAN ETTEN RA: Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005;353:172-187
- MANNING G, WHYTE D, MARTINEZ R, HUNTR T, SUDARSANAM S: The protein kinase complement of the human genome. *Science* 2002;298:1912-1934
- CHENG H, FORCE T: Molecular mechanisms of cardiovascular toxicity of targeted cancer therapeutics. *Circulation Research* 2010;106:21-34
- CARDINALE D, SANDRI MT, MARTINONI A et Al: Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol* 2002;13:710-715
- CARDINALE D, COLOMBO A, SANDRI MT et Al: Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006;114:2474-2481

NEOPLASIE E CARDIOPATIE CONCOMITANTI: COME PROCEDERE

Gianfranco Sinagra, Laura Massa, Francesca Brun, Serena Rakar, Davide Stolfo, Giulia Russo¹, Andrea Di Lenarda¹

Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti ed Università di Trieste
¹*Centro Cardiovascolare ASS1, Trieste*

La frequenza con cui si riscontra una cardiopatia nei pazienti con patologia neoplastica o, viceversa, di una patologia neoplastica in persone con nota cardiopatia, è variabile in letteratura. Questo dipende in parte dal differente screening che viene eseguito prima di procedere al trattamento di una delle due patologie. Per esempio, solo nello 0,5% dei pazienti che devono essere sottoposti ad intervento di bypass aorto-coronarico viene riscontrato un tumore polmonare, mentre nel 5% dei pazienti da operare per un tumore polmonare emerge, durante la valutazione preoperatoria, la necessità di rivascolarizzazione miocardica¹. Una corretta valutazione cardiologica nel paziente con malattia neoplastica che deve essere sottoposto a un trattamento farmacologico o chirurgico per il tumore, può ridurre il rischio cardiovascolare legato al trattamento antineoplastico in programma, poiché permette di rilevare una eventuale cardiopatia misconosciuta o di stabilizzare una cardiopatia nota. Ciò non significa che tutti i pazienti con neoplasia e previsione di un trattamento debbano essere sottoposti a valutazione cardiologica ma che ciò, anche in accordo con le linee guida internazionali², debba essere sempre effettuato in coloro che hanno 3 o più fattori di rischio per cardiovasculopatie o una nota cardiopatia. Bisogna considerare che spesso lo sviluppo di un determinato tipo di tumore (per esempio i tumori polmonari) è frequentemente correlato alla presenza degli stessi fattori di rischio che possono favorire l'insorgenza di una malattia cardiovascolare, pertanto lo screening per malattia cardiovascolare in questi pazienti diventa ancora più importante per le ricadute gestionali e terapeutiche che porta con sé. L'impegno clinico in questi casi non è irrilevante e perciò necessita di protocolli di valutazione pre-trattamento ben definiti, condivisi e multidisciplinari. In tale ottica, anche nella valuta-

zione di un paziente che deve essere sottoposto ad un intervento di rivascolarizzazione miocardica (chirurgico e percutaneo), escludere la presenza di una patologia neoplastica, magari misconosciuta, diventa rilevante per l'outcome del paziente.

Il trattamento di un tumore può essere di vario tipo: chirurgico, farmacologico, radioterapico e, nell'ambito dei trattamenti farmacologici, sempre più stanno prendendo piede antitumorali e protocolli di trattamento aggressivi verso la neoplasia, ma con possibile, talora rilevante, cardiotossicità. Non bisogna tuttavia generalizzare e concludere che un paziente genericamente definito "cardiopatico" non possa essere sottoposto a chemioterapia perché "a rischio elevato" di sviluppare una generica cardiotossicità. Se è vero infatti che il paziente cardiopatico è più a rischio di eventi se sottoposto a chemioterapia, d'altra parte solo "alcuni" tipi di chemioterapici possono determinare "alcuni" tipi di danno miocardico e pertanto il calcolo del rischio cardiottossico deve essere valutato sullo "specifico" paziente in rapporto allo "specifico" trattamento a cui dovrà essere sottoposto. Fondamentale è pertanto la definizione di protocolli di gestione di pazienti con una determinata cardiopatia che devono essere sottoposti ad un trattamento antineoplastico di un certo tipo.

Trattamento chirurgico

Se la terapia indicata per la patologia neoplastica è di tipo chirurgico, il rischio cardiovascolare dell'intervento per lo specifico paziente cardiopatico dovrà seguire le linee guida della letteratura internazionale recentemente pubblicate² e che tengono in considerazione il rischio legato al tipo di intervento chirurgico e il rischio legato al paziente. In questi casi la valutazione cardiologica ha significato quando l'opinione

Tabella I Predittori di rischio cardiologico/eventi cardiaci

Predittori maggiori	<ul style="list-style-type: none"> – Sindromi coronariche instabili (angina instabile o di grado III/IV sec. CCS o NYHA) – IMA recente (> 7 gg, ma < 30 gg) – Scompenso cardiaco congestizio manifesto – Aritmie clinicamente significative (blocco AV di grado elevato, aritmie ventricolari sintomatiche, aritmie sopraventricolari con frequenza ventricolare media elevata) – Cardiopatie valvolari severe (stenosi aortica, stenosi mitralica) – PTCA senza stent < 2 settimane, PTCA + BMS < 6 settimane, PTCA + DES < 12 mesi
Predittori intermedi	<ul style="list-style-type: none"> – Angina lieve (grado I e II sec. CCS o NYHA) – Infarto miocardico pregresso – Insufficienza ventricolare sinistra non scompensata o in compenso farmacologico – Pregresso ICTUS/TIA – Diabete mellito – IRC
Predittori minori	<ul style="list-style-type: none"> – Età avanzata (> 70 anni) – ECG anomalo (IVS, BBS, anomalie aspecifiche del tratto ST e dell'onda T) – Ritmo cardiaco non sinusale (tachiaritmie sopraventricolari, fibrillazione/flutter atriale) – Riserva funzionale limitata (in assenza di cardiopatia nell'anamnesi) – Iperensione arteriosa non controllata

espressa dal cardiologo è in grado di modificare la gestione clinica o il programma anestesiologicalo e chirurgico deciso per il paziente. Gli obiettivi della consulenza cardiologica preoperatoria nel paziente neoplastico sono:

1. valutare le condizioni cardiologiche del paziente, il che significa:
 - accertare la presenza, il tipo e la durata della cardiopatia;
 - verificare la terapia in atto e la sua efficacia;
 - stabilire la natura e la corretta funzionalità di eventuali strumenti di sostegno dell'attività cardiaca (pacemakers) e fornire le adatte informazioni sulla gestione perioperatoria di questi ausili.
2. Contribuire a definire il rischio perioperatorio di complicazioni cardiovascolari maggiori, in rapporto al tipo di cardiopatia e alla natura dell'intervento chirurgico.
3. Contribuire a perfezionare il piano anestesiologicalo:
 - suggerendo una strategia farmacologica cardio-specifica di preparazione all'intervento;
 - indicando gli opportuni monitoraggi intraoperatori;
 - valutando l'opportunità di un controllo postoperatorio in ambiente protetto e la sua durata e suggerendo i controlli strumentali periodici più appropriati.
4. Coadiuvare i clinici nella gestione postoperatoria in caso di insorgenza di instabilizzazione cardiaca.

In generale la valutazione cardiologica è indicata quando coesistono predittori di rischio cardiologico maggiore (tabella I) e l'intervento chirurgico è ad elevato rischio cardiologico (tabella II).

Tra i predittori di rischio cardiologico maggiori ricordiamo, in particolare, le sindromi coronariche instabili (es. infarto miocardico recente, angina instabile), lo scompenso cardiaco congestizio, le stenosi valvolari (in particolare, la stenosi aortica), i disturbi del ritmo cardiaco emodinamicamente importanti che necessitano di essere trattati e stabilizzati prima di procedere con l'intervento di asportazione della neoplasia.

La rivascularizzazione, preferibilmente chi-

Tabella II Rischio cardiologico dell'intervento

ELEVATO (> 5%)	<ul style="list-style-type: none"> – Chirurgia d'urgenza, specie nell'anziano – Chirurgia dell'aorta e dei suoi rami – Chirurgia vascolare periferica – Chirurgia non vascolare di lunga durata (> 3 ore) con sensibili perdite di sangue e ampio III spazio
INTERMEDIO (1-5%)	<ul style="list-style-type: none"> – Chirurgia della testa e del collo – Chirurgia intraperitoneale – Chirurgia intratoracica – Chirurgia prostatica – Chirurgia ortopedica
BASSO (< 1%)	<ul style="list-style-type: none"> – Procedure endoscopiche – Procedure di superficie – Chirurgia mammaria – Chirurgia ambulatoriale

chirurgica, di una malattia coronarica critica clinicamente instabile è indispensabile per ridurre il rischio operatorio cardiologico. La preferenza verso il by-pass aorto-coronarico rispetto alla rivascolarizzazione coronarica percutanea deriva dal fatto che l'angioplastica coronarica necessita di una prolungata terapia antiaggregante, spesso duplice e prolungata per alcune settimane, talora mesi³ e questo potrebbe ritardare il timing dell'intervento di asportazione della neoplasia con possibili ripercussioni in termini di outcome (figura 1).

Nell'ambito della rivascolarizzazione miocardica chirurgica viene utilizzata indifferentemente la tecnica dell'"off-pump" rispetto alla circolazione extracorporea nei pazienti neoplastici, anche se alcuni piccoli studi retrospettivi citano vantaggi dell'"off-pump" in termini di minori infezioni e minor riduzione della risposta immunitaria⁵. Comunque, poiché ogni caso clinico può necessitare di trattamenti antineoplastici combinati e l'intervento chirurgico oncologico potrebbe non essere il primo da attuare, la scelta del tipo di rivascolarizzazione sarà da decidere in base allo specifico caso. Il trattamento chirurgico per la rivascolarizzazione miocardica è sicuramente di scelta invece nei pazienti con instabilità ischemica e tumore a rapida progressione con necessità di asportazione chirurgica, per cui l'intervento di by-pass aorto-coronarico potrebbe essere effettuato in contemporanea o subito prima rispetto all'intervento di asportazione della neoplasia⁶.

Non trova indicazione a essere rivascolarizzato il paziente in attesa di asportazione di neoplasia

e che abbia una coronaropatia stabile, senza pertanto indicazioni cliniche a rivascolarizzazione. In questi casi, la prosecuzione della terapia farmacologica in atto, che dovrebbe includere un beta-bloccante o l'inizio, alcune settimane prima dell'intervento di chirurgia per la neoplasia, di un beta-bloccante (o di un calcio-antagonista nel paziente con controindicazione al beta-bloccante), permette di far affrontare al paziente l'intervento nella condizione di maggior stabilità possibile. La prosecuzione di una bassa dose di aspirina nel perioperatorio, nel paziente con indicazioni cliniche cardio-vascolari a non interrompere tale trattamento, andrà valutata sulla base del bilancio tra rischio emorragico dell'intervento e beneficio in termini di riduzione di eventi trombotici nel perioperatorio⁷.

I pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco in atto devono essere stabilizzati con terapia diuretica e con vasodilatatori (ACE-I, sartani) prima dell'intervento chirurgico; se non era precedentemente nota la causa dello scompenso cardiaco andrebbe ricercata e trattata, come andrebbero trattati e risolti eventuali fattori favorenti uno scompenso cardiaco noto, ma instabilizzatosi. Nel perioperatorio andrebbe sempre evitato il sovraccarico di liquidi.

Pazienti con valvulopatia severa (in particolare stenosi aortica severa e stenosi mitralica severa) andrebbero valutati anche con ecocardiogramma e la patologia andrebbe corretta (mediante trattamento preferibilmente percutaneo) prima dell'asportazione della neoplasia, se vi è l'indicazione clinica. Nei casi non trattati è raccomandato un attento monitoraggio del bilancio idro-elettrolitico nel perioperatorio.

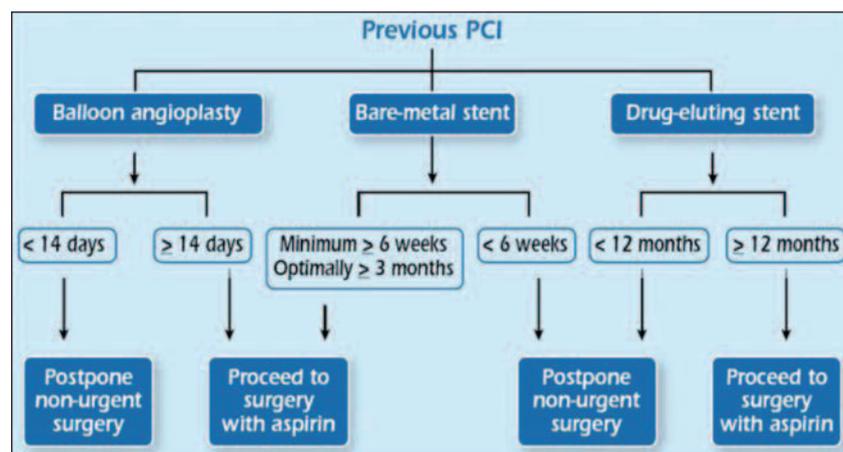


Figura 1 Raccomandazioni per il timing della chirurgia non cardiaca dopo percutaneous coronary intervention (PCI)⁴.

Tabella III Equivalente metabolico (l'equivalente metabolico è la misura dell'energia spesa dal soggetto nel corso di una definita attività fisica)

1 MET	Accudire la propria persona, mangiare, vestirsi.
↓	Camminare all'interno della casa.
4 METS	Camminare in piano per 1-2 isolati a bassa velocità (3.2-4.8 km/h).
	Spolverare i mobili o lavare i piatti (lavoro domestico poco faticoso).
4 MET	Salire un piano di scale o camminare adagio in collina.
	Camminare in piano a velocità sostenuta (6.4 km/h).
↓	Fare una breve corsa.
10 METS	Lavare i pavimenti o spostare i mobili (lavoro domestico faticoso).
	Svolgere attività sportiva o ricreativa che comporta un impegno fisico moderato: golf, bowling, ballo, tennis doppio.
> 10 METS	Svolgere attività sportiva o ricreativa che comporta un impegno fisico notevole: nuoto, sci, calcio, basket, tennis singolo.

In caso di elevato rischio cardiologico dell'intervento chirurgico (tabella II) risulta necessaria la predisposizione di uno stretto controllo postoperatorio, almeno nelle prime 48-72 ore dalla conclusione dell'intervento chirurgico.

Quando esistono predittori di rischio cardiologico intermedio e il paziente deve essere sottoposto a chirurgia a rischio cardiologico intermedio-elevato, la richiesta di una valutazione cardiologica dovrebbe essere decisa sulla base della valutazione della riserva funzionale del paziente (tabella III), giudicata clinicamente attraverso la quantificazione indiretta del grado di attività fisica quotidiana, espressa dal suo Equivalente Metabolico (METS): lo spartiacque è rappresentato dal valore di 4 METS, per cui pazienti che non sono in grado di svolgere attività ≥ 4 METS devono essere valutati (o rivalutati) dallo specialista cardiologo prima di essere avviati all'intervento chirurgico.

Quando esistono predittori di rischio cardiologico minori, indipendentemente dal grado di rischio cardiologico dell'intervento chirurgico in programma, la visita cardiologica dovrebbe essere superflua (tabella IV). È alquanto improbabile che il paziente caratterizzato da predittori di rischio cardiologico minore esibisca una riserva funzionale < 4 METS; se fosse così, la causa andrebbe probabilmente attribuita ad una patologia di tipo respiratorio (es. broncopneumopatia cronico ostruttiva).

Un protocollo di questo tipo permetterebbe di ridurre i tempi di attesa pre-operatori del paziente neoplastico, permettendo all'iter terapeutico specifico antitumorale di essere avviato nel minor tempo possibile, con indubbi vantaggi in termini di outcome.

Non sono indicati e pertanto sono da evitare²:
 – uno stress-test nei pazienti privi di predittori di rischio che siano sottoposti a chirurgia a rischio cardiologico basso o intermedio;

Tabella IV Tabella decisionale per la necessità di consulenza cardiologica preoperatoria

	Rischio cardiologico della chirurgia		
	Elevato (> 5%)	Intermedio (1-5%)	Basso (< 1%)
Predittori maggiori	SI	a discrezione* (METS < 4)	NO
Predittori intermedi	a discrezione* (METS < 4)	a discrezione* (METS < 4)	NO
Predittori minori	NO	NO	NO
Assenza di predittori	NO	NO	NO

* La decisione di chiedere la consulenza cardiologica, che spetta al chirurgo o all'anestesista, dipende in larga misura dalla riserva funzionale del paziente, valutabile con l'indice METS. Se METS < 4, opportuna la consulenza cardiologica; se METS > 4, la consulenza cardiologica è probabilmente superflua.

- l'uso di routine del catetere di Swan-Ganz nei pazienti sottoposti a chirurgia con basso rischio cardiologico;
- il controllo postoperatorio del livello di troponina nei pazienti sottoposti a chirurgia con basso rischio cardiologico.

Trattamento farmacologico o radioterapico

I farmaci antitumorali devono essere utilizzati con una particolare attenzione nei pazienti con cardiopatia, a causa della nota cardiotoxicità che potrebbe favorire l'aggravamento della patologia cardiaca preesistente. Per questo motivo è importante, prima di iniziare un trattamento chemioterapico potenzialmente cardiotossico, escludere anche che non ci sia una cardiopatia misconosciuta che la chemioterapia potrebbe slatentizzare.

I chemioterapici che più frequentemente danno problemi di cardiotoxicità sono le antracicline, il trastuzumab, il 5-fluorouracile e i nuovi farmaci biologici (bevacizumab, sunitinib, etc)⁸. Ciascuno di questi farmaci ha un potenziale cardiotossico che può colpire differenti zone dell'apparato cardiovascolare. Questo concetto è di fondamentale importanza per comprendere che pazienti con cardiopatia ischemica stabile e senza disfunzione ventricolare sinistra non hanno controindicazione al trattamento, per esempio, con antracicline o trastuzumab, perché il danno potenziale di questi chemioterapici si manifesta con disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco per danno diretto sul muscolo cardiaco. Invece il 5-fluorouracile o suoi precursori, che potenzialmente possono provocare vasospasmo coronarico e quindi ischemia miocardica, sono farmaci che possono avere controindicazioni nei pazienti con nota cardiopatia ischemica, così come la radioterapia che può ulteriormente aggravare, in genere nel medio-lungo termine, la vasculopatia coronarica e le valvulopatie per gli esiti fibrotici conseguenti al suo impiego. I pazienti con fibrillazione atriale isolata o con una valvulopatia pregressa corretta, in genere non hanno particolari controindicazioni ai farmaci antineoplastici e pertanto non andrebbero esclusi da trattamenti anche aggressivi. È chiaro che il paziente cardiopatico, durante il trattamento chemioterapico e nel

follow-up, andrà monitorizzato più strettamente rispetto a quello senza patologie cardiache per il rischio maggiore di aggravamento della patologia cardiaca preesistente. Il riconoscimento della comparsa di fattori di rischio cardiovascolare, la valutazione clinica del compenso emodinamico, la definizione della funzione ventricolare sinistra di base e controlli cardiologici clinico-strumentali durante e dopo il trattamento chemioterapico permettono di riconoscere un'eventuale cardiotoxicità legata al chemioterapico anche nelle fasi iniziali. In tal caso la riduzione o sospensione del farmaco e/o l'inizio di un'adeguata terapia cardioprotettiva, permetterebbero di migliorare e anche normalizzare la funzione cardiaca.

Si stanno ricercando parametri più sensibili della consueta frazione d'eiezione del ventricolo sinistro, che possano evidenziare il danno cardiaco in una fase preclinica e addirittura prima che possa essere rilevata una disfunzione ventricolare sistolica. L'alterazione della funzione diastolica del ventricolo sinistro, valutata all'ecocardiogramma oltre che con i tradizionali parametri del flusso transmitralico e lo studio delle vene polmonari, anche con il Doppler tissutale, lo strain e lo strain rate, sembra essere correlata con una prognosi peggiore in termini di sviluppo di una disfunzione sistolica, anche se non ci sono dati definitivi al riguardo.

Anche l'elevazione di biomarkers quali la troponina e il BNP durante e dopo la chemioterapia potrebbero indicare una possibile evoluzione verso la cardiomiopatia ipocinetica. Anche in questo caso i dati non sono confermati perché tratti da analisi piccole e con scarsa numerosità, ma l'interesse generale si mantiene alto anche in considerazione della facilità di utilizzo di tali markers^{9, 10}.

Il tipo di metodica da utilizzare nel monitoraggio della cardiotoxicità da chemioterapici non è di scarso rilievo, poiché presenta risvolti di protezionistica, di costi, di riproducibilità e di sensibilità che, in particolare nella gestione dei pazienti oncologici, non sono da sottovalutare. In generale appare preferibile il monitoraggio mediante ecocardiografia e la prassi di effettuare la ventricolografia radio-isotopica appare più il frutto di attaccamento a consuetudini che non l'espressione di solide evidenze scientifiche.

Grande importanza riveste, infine, la collaborazione del cardiologo con l'oncologo per chiarire il rapporto rischio/beneficio nel ridurre, sospendere o modificare un determinato trattamento neoplastico nel singolo paziente cardiopatico che inizia a presentare segni di aggravamento della cardiopatia per cardiotossicità legata al chemioterapico.

Un protocollo condiviso di gestione del paziente cardiopatico da sottoporre a terapia anti-blastica che includa controlli clinici, strumentali e biumorali ben temporizzati può permettere di seguire questi pazienti così complessi in modo da cogliere precocemente e trattare eventuali aggravamenti della cardiopatia.

Conclusioni

Il paziente con cardiopatia e neoplasia concomitante deve essere attentamente valutato in previsione di un intervento chirurgico o di

un trattamento chemio o radioterapico, deve essere eventualmente stabilizzato dal lato cardiovascolare e posto nelle condizioni ottimali per affrontare delle terapie aggressive che rappresentano la cura delle patologie neoplastiche che sono ad elevata morbilità e mortalità. Tali istanze si pongono come necessarie per la medicina moderna, da un lato per l'età sempre più avanzata dei pazienti trattati e dall'altro per la possibilità che in terapia adiuvante il numero di "guariti" per neoplasia sia destinato ad incrementare, ponendo come irrinunciabile l'obiettivo di tutelare al massimo la funzione cardiaca nel lungo termine. Tutto ciò necessita di una attenta valutazione multidisciplinare del paziente, di un approccio omogeneo da parte dei professionisti che ai pazienti si accostano e di una attitudine costante al confronto, produzione di documenti operativi e revisione critica degli stessi.

BIBLIOGRAFIA

1. DYSKIEWICZ W, JEMIELITY M, PIWKOWSKI C et Al: The early and late results of combined off-pump coronary artery bypass grafting and pulmonary resection in patients with concomitant lung cancer and unstable coronary heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:531-535
2. POLDERMANS D, BAX JJ, BOERSMA E et Al: Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2009;30:2769-2812
3. GRINES CL, BONOW RO, CASEY DE et Al: Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:734-739
4. RABBITTS JA, NUTTALL GA, BROWN MJ et Al: Cardiac risk of noncardiac surgery after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Anesthesiology* 2008;109:596-604
5. NURÖZLER F, KUTLU ST, KÜÇÜK G: Off-pump coronary bypass for patients with concomitant malignancy. *Circ J* 2006;70:1048-1051
6. ZHANG H, WANG D, XIAO F et Al: The impact of previous or concomitant myocardium revascularization on the outcomes of patients undergoing major non cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;9:788-792
7. CHASSOT PG, DELABAYS A, SPAHN DR: Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. *Br J Anaesth* 2007;99:316-328
8. SERENO M, BRUNELLO A, CHIAPPORI A et Al: Cardiac toxicity: old and new issues in anti-cancer drugs. *Clin Transl Oncol* 2008;10:35-46
9. ALTENA R, PERK PJ, VAN VELDHUISEN D et Al: Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection. *Lancet Oncol* 2009;10:391-399
10. JURCUT R, WILDIERS H, GANAME J et Al: Detection and monitoring of cardiotoxicity – what does modern cardiology offer? *Support Care Cancer* 2008;16:437-445

CUORE E MALATTIE REUMATICHE E AUTOIMMUNI

Silvia Maestroni, Francesca Brucato¹, Bianca Canesi¹, Davide Cumetti, Letizia Ricci, Salvatore Scialfa, Antonio Brucato

Medicina Interna, Ospedali Riuniti, Bergamo

¹ *Reumatologia Ospedale Niguarda, Milano*

L'interessamento cardiovascolare nelle malattie reumatiche e autoimmuni risulta molto frequente. Esso può coinvolgere il pericardio, il miocardio, il sistema di conduzione, l'endocardio con le cuspidi valvolari ed il sistema vascolare, coronarie incluse. Viene maggiormente documentato tramite autopsia che tramite la clinica (per esempio si è visto che due terzi dei pazienti deceduti per Lupus Eritematoso Sistemico – LES – presentava interessamento cardiaco autoptico, spesso non sintomatico)¹.

Pericardite

Le malattie sistemiche autoimmuni sono responsabili di circa il 5% dei casi di pericardite acuta, e in molti casi la diagnosi di malattia autoimmune precede quella di pericardite. Le malattie autoimmuni sono responsabili anche di pericarditi recidivanti.

Nel LES si ha una pericardite clinicamente sintomatica nel 20-30% dei pazienti, mentre autopticamente è presente nel 60% di casi. Il liquido pericardico può essere sierofibrinoso, sieroematico e la cellularità è costituita prevalentemente da neutrofili. Il complemento e il glucosio sono bassi; possono essere presenti livelli elevati di anticorpi antinucleo (ANA) nel liquido pericardico.

La pericardite clinicamente sintomatica in genere si accompagna a segni di aumentata attività di malattia lupica (aumento della velocità di eritrosedimentazione o VES e della proteica C-reattiva o PCR, anemia da malattia cronica, ANA, aumento degli anticorpi anti-DNA a doppia elica); nel LES in fase di attività i leucociti spesso sono non elevati. Bisogna inoltre ricordare che versamento pericardico si può verificare in corso di complicanza uremica in nefropatia lupica².

Nell'**Artrite Reumatoide** (AR) l'interessamento del pericardio è frequente, ma le forme sintomatiche sono abbastanza rare, lo studio

ecocardiografico ed i rilievi autoptici indicano per la pericardite una frequenza di circa il 50% dei pazienti. È più comune in pazienti con alti livelli di fattore reumatoide e presenza di noduli cutanei. Il liquido pericardico è sieroematico con alto contenuto proteico, diminuzione del complemento, bassi livelli di glucosio e alti livelli di latticodeidrogenasi (LDH). La cellularità è variabile e rappresentata fondamentalmente da neutrofili³.

Nella **Connettivite mista** e nella sindrome di **Sjogren** la pericardite è la manifestazione cardiaca più comune (20-30% dei casi)^{4,5}. Durante un follow up di circa 7 anni di 122 pazienti con pericardite idiopatica recidivante l'8% ha sviluppato una malattia autoimmune, e di queste la metà è stata un sindrome di Sjogren⁶.

Una pericardite clinicamente evidente si manifesta nel 10% dei casi di **Reumatismo Articolare Acuto**, in un contesto comunque di pancardite o almeno di poliartrite. Istologicamente sono presenti lesioni infiammatorie esudative che successivamente assumono un aspetto granulomatoso (noduli di Aschoff); in genere le lesioni regrediscono con restitutum ad integrum, ma fenomeni cicatriziali possono danneggiare le valvole con conseguenti vizi.

In tutti questi casi, il trattamento della pericardite si avvale di farmaci antinfiammatori non steroidei ad un dosaggio pieno (FANS, per esempio indometacina 75-150mg/die o ibuprofene 1200-2400mg/die, ac. acetilsalicilico 1-4 g/die) e colchicina (1mg/die) o idrossiclorochina (200-400 mg/die), spesso associati a un trattamento steroideo a basso dosaggio (es. prednisone 5-25 mg/die)⁷.

Miocardite e cardiomiopatie (CMP)

La miocardite acuta è raramente presente clinicamente nelle patologie autoimmuni e reumatiche.

Può essere sospettata per la presenza di tachicardia, aritmie, disturbi di conduzione, presenza di una cardiomegalia associata più o meno a scompenso cardiaco o può rientrare in un contesto di pericardite acuta⁸. Un interessamento miocardico potenzialmente grave si può avere in particolare nella sindrome di Churg-Strauss, vasculite associata ad asma, infiltrati polmonari, ipereosinofilia e spesso alla presenza di anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA). In tale patologia l'interessamento cardiaco è oggi la principale causa di morte, con CMP per ischemia da vasculite dei piccoli vasi e coronarie e/o infiltrati eosinofili miocardici, con evoluzione clinica in quadri tipo CMP dilatativa, restrittiva e infarto miocardico acuto (IMA). Alcuni di questi pazienti sono stati sottoposti a trapianto cardiaco.

Anche nella sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi possono essere presenti forme di CMP a genesi dubbia (microtrombosi diffuse intramiocardiche?), la cui terapia è incerta ma che di per sé non controindicano un eventuale trapianto cardiaco.

Valvulopatie

La malattia valvolare cardiaca è probabilmente la più importante manifestazione di interessamento cardiaco nel **LES**. L'aspetto classico è quello dell'endocardite di Libman-Sacks: piccole vegetazioni di 3-4 mm di diametro non infette situate a livello valvolare su entrambe le superfici dei lembi ma anche in altre sedi.

La mitrale è colpita con maggiore frequenza, seguita dall'aorta, dalla tricuspide e dalla polmonare. La tendenza alla proliferazione dei fibroblasti e capillari e quindi alla cicatrizzazione è scarsa e pertanto raramente si riscontra deformazione dei lembi; questo spiega la scarsa incidenza di vizi valvolari emodinamicamente importanti.

Un'altra complicanza della malattia valvolare in corso di LES è l'endocardite infettiva. In alcuni pazienti possono verificarsi embolizzazioni provenienti dalle vegetazioni valvolari.

Nei pazienti affetti da LES viene inoltre riportata un'associazione tra anticorpi antifosfolipidi (aPL) e lesioni valvolari cardiache. La prevalenza di vegetazioni valvolari e di insufficienza mitralica è significativamente aumentata nei pazienti aPL positivi rispetto a quelli negativi⁹.

La patogenesi di tali lesioni valvolari è discussa. Si ipotizza un'interazione diretta tra aPL ed endotelio valvolare (aPL possono cross-reagire con anticorpi anticellule endoteliali)¹⁰, oppure tali anticorpi potrebbero facilitare fenomeni trombotici a livello delle valvole cardiache, con successiva formazione di emboli; aPL potrebbero infatti attivare i fattori della coagulazione a livello delle valvole cardiache, con deposizione di piastrine e formazione di trombi eventualmente tramite un'azione lesiva diretta sull'endotelio¹¹. Ziporen ha inoltre dimostrato depositi sottoendoteliali di anticorpi anticardiolipina (aCL) e delle frazioni del complemento C1q e C3 nelle valvole di pazienti con anticorpi antifosfolipidi¹². Sin dalle prime osservazioni di tale associazione fra anticorpi antifosfolipidi e lesioni valvolari è emersa un'altra importante considerazione: le lesioni valvolari possono essere associate a episodi di ischemia cerebrale, probabilmente su base emboligena, come se a livello valvolare si verificassero fenomeni trombotici da cui potessero poi distaccarsi piccoli emboli¹³. Quando si affronta una sostituzione valvolare in questi pazienti va posta una speciale attenzione alla prevenzione del tromboembolismo intraoperatorio e a una pronta e aggressiva scoagulazione postoperatoria; il consueto monitoraggio del Tempo di Tromboplastina Parziale (PTT) è meno agevole e attenzione va posta a limitare al massimo le manipolazioni intravascolari.

Nell'**AR** l'endocardio è interessato nel 30% dei pazienti all'ecocardiografia, ma è per lo più emodinamicamente non significativo e raramente evolutivo (noduli reumatoidi possono localizzarsi a livello endocardio e alterare la funzione valvolare). Alcuni pazienti possono sviluppare aortite che porta alla dilatazione dell'anello aortico ed a rigurgito. Questa complicanza è più comune nei pazienti con lunga storia di malattia, portatori di malattia poliarticolare erosiva, di noduli cutanei, di vasculite sistemica e di alto titolo di fattore reumatoide².

Nella Sclerosi Sistemica Progressiva la malattia valvolare è rara.

Disturbi di conduzione

Pazienti affetti da malattie reumatiche autoimmuni possono presentare aritmie e disturbi di conduzione. Tali eventi si verificano concomi-

tanti a miocarditi o come risultato di un'inflammatione cronica del tessuto di conduzione, in tal caso talvolta possono essere risolti con terapia steroidea.

Nella **SSP** la fibrosi del tessuto di conduzione porta ad aritmie atriali e ventricolari (extrasistoli ventricolari a coppia o multifocali, tachicardia sopraventricolare, blocchi di branca e blocchi atrioventricolari variabili). Queste turbe del ritmo appaiono essere favorite da una sofferenza microangiopatica del circolo coronarico, responsabile di fenomeni ischemici parcellari. La presenza di aritmie e difetti di conduzione costituisce un segno prognostico sfavorevole.

Altra patologia che spesso si manifesta con aritmie è la **polimiosite/dermatomiosite**: le complicanze cardiache assumono particolare rilevanza clinica nei pazienti portatori di anticorpi anti-SRP (Signal Recognition Particle)¹⁴.

Disturbi di conduzione sono particolarmente frequenti anche nella **Spondilite anchilopoietica** di lunga durata e sono correlati alla presenza di interessamento articolare periferico. Caratteristico della miocardite da **RAA** è invece l'allungamento dell'intervallo PQ (blocco atrioventricolare di I grado).

Cardiopatía ischemica

La cardiopatía ischemica risulta raramente espressione di una vasculite coronarica, mentre è più spesso dovuta a aterosclerosi accelerata, frequente in tutte le connettiviti¹⁵. Meno del 10% dei pazienti affetti da **LES** è portatore di vasculite coronarica. L'occlusione delle arterie coronariche può essere associata alla presenza di anticoagulante circolante (LAC). Talora è complesso distinguere, da un punto di vista clinico, la vasculite coronarica dalla miocardite. Sebbene la terapia antiinfiammatoria (FANS, corticosteroidi a basso dosaggio) sia indicata per la vasculite coronarica, bisogna ricordare che in caso di infarto del miocardio la terapia corticosteroidica è considerata controindicata perché ritarderebbe il processo di cicatrizzazione con rischio di rotture vascolari¹.

Nella **SSP**, invece, la malattia coronarica delle arterie intramurali e delle arteriole costituisce l'interessamento cardiaco principale. Non è chiaro quanto la sintomatologia clinica sia da riferirsi a Raynaud intramiocardico, tut-

tavia la maggior parte dei pazienti con malattia coronarica è portatrice di Raynaud. Alla scintigrafia con Tallio basale e da sforzo sono presenti difetti di perfusione. La stimolazione del fenomeno di Raynaud mediante perfrigerazione può aumentare il difetto di perfusione e indurre dissinergie miocardiche del ventricolo sinistro. Questi dati supportano l'ipotesi che nelle forme iniziali della sindrome vi possa essere un vasospasmo reversibile del circolo coronarico².

Sindrome da anticorpi antifosfolipidi

Riassumendo, le alterazioni cardiache che possono essere presenti in tale sindrome sono:

- valvulopatie, forse dovute alla reazione degli anticorpi con l'endocardio, con formazione di microtrombi e ispessimenti dei lembi¹⁶; terapia consigliata: anticoagulanti (TAO) se sintomatica; antiaggreganti (ac. acetilsalicilico);
 - occlusione coronarica trombotica/aterosclerotica; terapia consigliata: intervento fattori di rischio, statine, idrossiclorochina, TAO e/o antiaggreganti;
 - ipertrofia ventricolare e disfunzione (CMP): nessuna raccomandazione terapeutica specifica;
 - trombi intracardiaci: TAO aggressiva.
- In caso di cardiocirurgia in questi soggetti:
- team multidisciplinari;
 - monitoraggio intraoperatorio dell'Eparina è problematico;
 - raddoppiare il Tempo di Coagulazione basale;
 - concentrazione eparina tramite titolazione con protamina;
 - PPT e Tempo di Protrombina (PT) prolungati NON controindicano intervento;
 - piastrine < 100.000/mcl non richiedono terapia; la piastrinopenia non protegge dalle trombosi;
 - minimizzare manipolazioni intravascolari;
 - mantenere al minimo periodi senza anticoagulazione.

Ipertensione polmonare

L'interessamento polmonare vascolare o interstiziale può portare a ipertensione polmonare e a cuore polmonare. Tale complicanza può es-

sere presente nella sclerosi sistemica progressiva, nell'artrite reumatoide, nella polimiosite-dermatomiosite e in alcune vasculiti come la Arterite di Takayasu.

Valvulopatie in corso di LES o altre affezioni reumatologiche possono provocare ipertensione polmonare secondaria a scompenso del cuore sinistro. In pazienti affetti da LES biso-

gna considerare la possibilità di tromboembolie polmonari dovute a malattia tromboembolica venosa, soprattutto in pazienti con alti livelli di anticorpi antifosfolipidi¹.

Tromboembolie polmonari sono altrettanto manifeste nella Malattia di Behcet, dovute ad infiammazione e quindi ad un restringimento della parete vasale più che ad un vero trombo.

BIBLIOGRAFIA

1. WALLACE DJ, HAHN BH: Dubois' Lupus Erythematosus. Baltimora: Williams & Wilkins, 1997 5th editon
2. CANESI B, BRUCATO A, BRUCATO F: Interessamento cardiovascolare nelle malattie reumatiche. *Trattato di Cardiologia*, Vol III Dic 2000;2719-2735
3. WALLBERG-JONSSON S, OHMAN ML, RANTAPAA-DAHLQVIST S: Cardiovascular Morbidity and Mortality in Patients with Sieropositive Rheumatoid Arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol* 1997;24:445-451
4. GYONGYOSI M, POKORNY G, JAMBRIK Z et Al: Cardiac manifestations in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1996;55:450-454
5. RANTAPAA-DAHLQVIST S, BACKMAN C, SANDGREN H et Al: Echocardiographic findings in patients with primary Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol* 1993;12:214-218
6. IMAZIO M, BRUCATO A, DORIA A et Al: Antinuclear antibodies in recurrent idiopathic pericarditis: prevalence and clinical significance. *Int J Cardiol* 2009;136:289-293
7. BRUCATO A, BRAMBILLA G, ADLER Y, SPODICK DH, CANESI B: Therapy for recurrent pericarditis: a rheumatological solution? *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24:45-50
8. LESLIE T, COOPER JR: Myocarditis. *The New Engl J Med* 2009;360:1526-1538
9. KHAMASHTA MA, CERVERA R, ASHERSON RA et Al: Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1990;335:1541-1544
10. VISMARA A, MERONI PL, TINCANI A et Al: Relationship between anti-cardiolipin and anti-endothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1988;74:247-253
11. LEUNG WH, WONG KL, LAU CP et Al: Association between antiphospholipid antibodies and cardiac abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1990;89:411-419
12. ZIPOREN L, GOLBERG I, ARAD M et Al: Libman Sacks endocarditis in the antiphospholipid syndrome: immunopathologic findings in deformed heart valves. *Lupus* 1996;5:196-205
13. ASHERSON RA, LUBBE WF: Cerebral and valve lesions in SLE: association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1988;15:539-543
14. GUNAWARDENA H, BETTERIDGE ZE, MCUGH NJ: Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression. *Rheumatology* 2009;48:607-612
15. SITTA S, ATZENI F, SARZI-PUTTINI P et Al: Cardiovascular involvement in systemic autoimmune diseases. *Autoimm Rev* 2009;8:281-286
16. TURIEL M, SARZI-PUTTINI P, PERETTI R et Al: Five-year follow-up by transesophageal echocardiographic studies in primary antiphospholipid syndrome. *Am J Cardiol* 2005;96:574-579

CUORE E... MALATTIE EMATOLOGICHE

Paola Marengo

Centro Trapianti Midollo, Divisione di Ematologia, Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda-Milano

Che cosa il cardiologo deve conoscere oggi quando viene chiamato dall'ematologo o quando un paziente con attuale o pregressa malattia ematologica si rivolge a lui?

Ormai diversi fatti rendono attuale questa domanda e la conseguente proposta di più stretta collaborazione tra gli specialisti. Innanzitutto, l'allungamento della vita media e il progressivo miglioramento dei risultati delle terapie anti-neoplastiche incluse le procedure ad alta intensità determinano una crescente richiesta di cure efficaci, anche intensive, da parte di persone più anziane (e con maggiori comorbidità). In secondo luogo l'accumularsi di popolazioni di lunghi sopravvissuti dopo malattie emato-oncologiche permette il manifestarsi di patologie secondarie anche molto tardive. Molte terapie e procedure implicano poi delle scelte in base a bilanci rischi/benefici personalizzati e pertanto cresce la necessità di valutazioni di idoneità nelle persone di età più avanzate e con particolari patologie ematologiche. Recentemente, sono stati resi disponibili nuovi farmaci alcuni dei quali con azione su meccanismi cellulari che si sono rivelati comuni a quelli che regolano le risposte di ipertrofia e sopravvivenza del cardiomiocita¹⁻⁴.

Si può dire che questi fatti abbiano destato una nuova attenzione ai problemi cardiovascolari nei malati affetti da patologie ematologiche. Non si tratta di piccoli numeri: il NCI ha calcolato che nel 2002 negli USA vi erano più di 10 milioni di persone vive dopo avere avuto una neoplasia; sono stati registrati nel 2008 in Europa 30.293 trapianti di progenitori emopoietici e in Italia ogni anno si fanno 1.500 trapianti (Tx) allogenici e 3.000 autologhi con una età che si sta spostando anche negli allogenici sempre più avanti anche grazie ai nuovi trapianti a ridotta intensità di condizionamento (RIC). Si comprende

così perché la società Americana di Oncologia abbia dato chiesto ad un *panel* di esperti di valutare se vi fossero sufficienti evidenze per linee-guida pratiche ai professionisti sul tema delle complicanze cardiovascolari. Infatti se la fase più acuta di queste patologie coinvolge un numero ridotto di professionisti in stretto contatto negli Ospedali con i Centri emato-oncologici, per i problemi a più lungo termine vengono invece interpellati i professionisti di una fascia molto più ampia e in prossimità più del domicilio del paziente che dei Centri di riferimento. Il *panel* di esperti non ha ritenuto che vi fossero abbastanza evidenze (pochi studi prospettici) per una linea-guida ma ha fornito un documento di suggerimenti per argomenti sulla effettuata revisione della letteratura (Clinical Evidence Review)⁵ e questo segna il punto odierno della conoscenza. Su molti aspetti siamo tuttavia ad uno stadio precoce e sarebbe utile per il cardiologo e l'ematologo, per così dire, alzare il livello di guardia. Possiamo ritrovare le competenze dell'ematologo e del cardiologo unite nella figura del cardiologo Prof. Vaquez (figura 1) ritratto da



Figura 1 E. Vuillard (1921): il Prof. Vaquez all'Hôpital de la Pitié.

Vuillard E. insieme ad un malato con lo sguardo fiducioso verso il medico. Oggi tali competenze potranno difficilmente ritrovarsi in una unica persona, ma più facilmente saranno affidate alla collaborazione.

Prima parte: breve rassegna dei trattamenti più implicati

Senza pretendere di esaurire un argomento in così continua espansione esaminiamo sinteticamente i dati disponibili recentemente rivisti da Monsuez JJ⁶.

ANTRACICLINE La letteratura più ampia è certamente quella che si riferisce alle valutazioni cardiologiche a distanza nei pazienti ematologici che hanno ricevuto antracicline e/o radioterapia (RT) grazie alla disponibilità di casistiche di pazienti lunghi sopravvissuti dopo linfomi di Hodgkin o dopo carcinoma mammario. Il *meccanismo d'azione antitumorale* di questi farmaci è legato alla capacità di intercalarsi nel DNA e danneggiare la trascrizione e la sintesi proteica, di inibire la topoisomerasi II e quindi il meccanismo di repair del DNA danneggiato, di indurre apoptosi iniziata dalla produzione di ROS (Reactive Oxygen Species), che per stress ossidativo a loro volta danneggiano DNA, membrane e mitocondri. La *cardiotossicità* per ripetute somministrazioni è dovuta a un danno dose-dipendente dei cardiomiociti, che si documenta negli animali poche ore dopo la somministrazione come disorganizzazione e danno delle miofibrille, edema mitocondriale e danno della matrice perimiocitaria con formazione di placche di collagene. Sembrerebbero in gioco due meccanismi prevalenti e interagenti: 1) lo stress ossidativo per formazione di ROS e 2) un meccanismo di apoptosi dei cardiomiociti. Tra gli altri meccanismi potremmo citare: i danni dei progenitori dei cardiomiociti con conseguente minore rigenerazione e i sostanziali cambiamenti nelle miofibrille, nelle proteine contrattili e nei canali del calcio. Dal punto di vista *clinico* si riscontra una *tossicità acuta*. Su 1.700 linfomi, 147 (3,2%) hanno sviluppato tale tossicità come FA, IMA, aritmie, miocardite, scompenso o modifiche del QT⁷. Ripetute somministrazioni provocano poi una *cardiomiopatia progressiva* con disfunzione ventricolare (LVD) fino a

scompenso, indistinguibile da cardiomiopatia dilatativa. Il danno è dose dipendente con disfunzione diastolica, per lo più asintomatica, sopra i 200 mg/mq e sistolica per dosi di 400-600 mg/mq⁸. Sintomi di scompenso si evidenziano nello 0,14% di chi ha ricevuto dosi < 440 mg/mq e nel 7% di chi ha ricevuto dosi < 550. Il tasso sale a 18% in chi ha ricevuto dosi pari a 700 mg/mq⁹. È per tale motivo che vengono scoraggiate dosi cumulative > 500-550, specie se con fattori aggiuntivi di rischio quali età < 18 o > 65 anni, RT, altri farmaci, pregressa cardiopatia o ipertensione. Tale tossicità sarebbe ridicibile ma non eliminabile con dexrazoxane o doxorubicina liposomiale¹⁰⁻¹². Vi è infine una *tossicità tardiva* che anni dopo il trattamento modificherebbe la prognosi del 5-10% dei pazienti in remissione fino a franco scompenso cardiaco. All'ecografia una LVD asintomatica sarebbe riconoscibile a 11 anni nel 57% dei pazienti. Negli animali è stata dimostrata anche a distanza una risposta cardiaca abnorme a stress fisiologico e patologico con rapido scompenso, che ha fatto pensare anche a malattia delle staminali cardiache. La latenza nei pazienti pediatrici è anche superiore a 25 anni: 20-50% di anomalie valutate come frazione di accorciamento (SF) < 28%^{13,14}. Negli adulti Hequet O¹⁵ su 141 linfomi che hanno ricevuto 300 mg/mq di antracicline riporta a 5 anni dalla fine trattamento il 28% di LVD asintomatiche (SF < 25%). Per quanto riguarda il *monitoraggio* l'ecografia 2D è la tecnica non invasiva più utilizzata ed ha buona capacità di rilievo anche delle LVD diastoliche e sistoliche, delle alterazioni della cinesi segmentaria, unendo a tali reperti lo studio degli apparati valvolari. La RMN è in grado di fornire anche dati sul tessuto (edema). I marcatori biochimici (BNP, Brain Natriuretic Peptide e N-terminal proBNP) non sono ancora stati validati per disparità di risultati negli studi. Cardinale¹⁶ ha rilevato come predittivi di rischio (da < 1% a 84%) il dato di multiple rilevazioni della troponina durante e dopo il ciclo. Sono state proposte anche strategie di trattamenti precoci, ma non ne è dimostrata l'utilità sul decorso naturale e quindi di costo/beneficio nelle LVD asintomatiche. Si tratta di farmaci ad azione cardiovascolare e antiossidante o di antagonisti dei canali del calcio ma i risultati restano contrastanti¹⁷⁻¹⁹.

CICLOFOSFAMIDE (CY) Ben tollerata a basse dosi, fin dai primi Tx (perciò a dosi > 120 mg/Kg) ha rivelato una tossicità limitante proprio a livello cardiaco^{20,21}. Si tratta di anomalie elettrocardiografiche e aritmie, oppure di scompenso congestizio già durante o poco dopo l'infusione o ancora di versamento pericardico, riflessi questi di una necrosi miocardica emorragica secondaria a danno endoteliale associata a trombi nei vasi e aree ischemiche.

IFOSFAMIDE Può dare grave LVD e aritmie a dosi alte di 10-18 mg/mq con scompenso nel 17% dei casi, talora reversibile.

CISPLATINO Dà sia danno endoteliale diretto sia, più raro, coronarico per azione indiretta di aumentata arteriosclerosi e ipertensione.

GEMCITABINA Usata spesso in seconda linea, magari dopo RT, può dare versamenti pericardici.

ACIDO RETINOICO E ARSEICO TRIOSSIDO Utilizzati entrambi nella leucemia promielocitica, il primo dà nel 25% dei casi una sindrome "da retinoico" con febbre, ipotensione, versamento pleuropericardico e nel 17% dei casi una LVD; il secondo dà nel 50% dei casi un allungamento del QT, da monitorare per il noto rischio di torsione di punta, e in alcuni casi anche versamenti pleuro-pericardici.

Di più recente introduzione sono le cosiddette "Targeted" terapie. Esse comprendono:

ANTICORPI MONOCLONALI In ematologia, ad esempio nella LLC, viene usato l'*Alentuzumab*, un anti CD52 che può dare ipotensione e raramente LVD. Sono state descritte anche sindromi coronariche acute e, in un lavoro nei Tx mismatched, è riportata elevata tossicità cardiaca (8/14 complicanze cardiache gravi, reversibili con diuretici)²². Altro anticorpo monoclonale è il *rituximab*, un anti CD20 del quale, oltre ai sintomi allergici, è noto il rischio di ipotensione ortostatica.

INIBITORI DELLE TIROSIN-CHINASI (TKI) Le TK sono proteine (recettori di membrana o trasduttori di segnali intracellulari) la cui attivazione conduce a fosforilazioni di substrati in posizione chiave per le funzioni delle cellule. Quando

queste proteine sono mutate o iperesprese la loro attivazione può condurre a proliferazione, angiogenesi (per stimolo da VEGF, PDGF, TGF α) e inibizione dell'apoptosi dando così origine alla proliferazione neoplastica. Nell'uomo vi sono più di 500 differenti chinasi delle quali circa 90 sono TK. I TKI sono piccole molecole interferenti con l'attività TK per l'alta affinità con la tasca di legame con ATP della TK. Lo sviluppo di queste piccole molecole ha rivoluzionato la terapia di alcune malattie neoplastiche: basti ricordare in ematologia la leucemia mieloide cronica (LMC) dove un irregolare segnale delle TK per mutazione o per amplificazione è la causa diretta della trasformazione neoplastica e della proliferazione. Oggi 11 piccole molecole antineoplastiche TKI sono approvate dalla FDA. Ovviamente inibiscono sia TK delle cellule neoplastiche che delle normali. Questo spiega parte dei loro effetti collaterali; si sta evidenziando anche il ruolo delle TK a livello cardiaco^{2, 23, 24}. Gli effetti cardiotossici vanno da anomalie subcliniche asintomatiche (QT allungato) a scompenso grave, sindromi coronariche acute, pericarditi fino al tamponamento secondo le specifiche attività sulle differenti TK. Ad esempio, con **Imatinib** si sono avuti scompensi e FE ridotte, con **Dasatinib** allungamenti del QT, ma anche edemi periferici e versamenti pericardici, con il **Nilotinib** allungamenti del QT²⁵. È un campo in espansione rapida e per la cardiotossicità oltre l'effetto continuato va considerata anche l'interferenza con altri farmaci a livello del citocromo P450. Oltre a LVD per citotossicità sui miocardiociti, si verificano aritmie per alterazioni elettriche e delle pompe ioniche (pompa K). Qual è alla fine l'effettivo peso clinico? Si parla per le persone esposte a Imatinib dello 0,1-1%, con scompensi anche gravi ma in pazienti con pregressa cardiopatia. L'aggiornamento a 18 mesi dello studio sul Nilotinib ENEST su più di 800 pazienti (selezionati per FE) appare rassicurante e conferma valori di QT allungato di più di 500 ms in meno dell'1%; risulta utile in questi pazienti il supporto con K.

Anche per il Mieloma sono alla ribalta nuove categorie di farmaci: **Talidomide**, **Lenalidomide** e **Bortezomid** ad azione antiproteasoma. Gli effetti collaterali sono importanti: per i primi due, oltre alla neuropatia, è stato segnalato

un incremento del rischio trombo-embolico (TVP). In una popolazione normale < 55 anni il rischio di TVP è 2‰ e sale a 5‰ in > 65 anni di età, con variazioni in base sia a fattori individuali (obesità, diabete, trombofilia) sia a fattori legati alla patologia ematologica (immobilità, CVC, traumi, chirurgia...); in una popolazione neoplastica questo rischio aumenta di 7-10 volte e fino a 28 volte in neoplasie ematologiche (IL1, TNF danno endoteliale, CVC, agenti stimolanti eritropoiesi ecc.)²⁶; nelle discrasie plasmacellulari poi varierebbe tra 3 e 10%. Ci sarebbe quindi già un rischio intrinseco nel Mieloma Multiplo²⁷. Talidomide e Lenalidomide, ma non il Bortezomid, aumenterebbero questo rischio²⁸⁻³⁰. Se l'incidenza può considerarsi del 3-4% in chi assume solo desametasone o Melphalan e steroidi, la **Talidomide** da sola non modifica questo rischio; mentre se è associata a Desametasone diventa del 14-26% in nuove diagnosi; se si aggiunge anche il Melphalan diventa del 12-20% (se senza profilassi) e se si aggiunge antraciclina si arriva a 10-27% (58% in uno studio!). Il rischio si mantiene sempre più elevato nelle nuove diagnosi, con comparsa nei primi tre mesi. Anche la **Lenalidomide** da sola non sembra modificare l'incidenza del Desametasone, ma se viene associata al Desametasone fa salire il rischio a 8-75% nell'uso alla diagnosi e a 8-16% nei ricaduti/refrattari; con Ciclofosfamide il rischio è del 14%, ulteriormente aumentato se il paziente è in Eritropoietina. Sono in causa anche meccanismi di tipo infiammatorio, da qui l'effetto favorevole dell'aspirina. Viene oggi pertanto consigliata una profilassi anti-TVP specie alla diagnosi valutando i rischi pro-trombotici sia della terapia (alto rischio: antracicline, alte dosi di Desametasone e polichemia) sia della persona (obesità, diabete, pregresse immobilità, chirurgia, CVC, infezioni, cardiopatie, Eritropoietina ecc.). Si utilizza la sola aspirina se il rischio è basso, altrimenti le eparine a basso peso molecolare o TAO (INR target 2-3). Si riduce così da 9 a 5% il rischio di trombosi da Talidomide. Rimane controversa la durata e in genere non si utilizza nella terapia di mantenimento. Tuttavia, sono descritte recidive del 10% nell'anno seguente la sospensione della profilassi. Per quanto riguarda il Bortezomid invece occorre tenere conto che il sistema proteasomico di degradazione delle proteine

cellulari è critico anche per la struttura e la funzione cardiaca^{31, 32}; questo spiega i casi di inattesa cardiotoxicità (aritmie e scompensi) specie in > 60 anni e in chi ha ricevuto pregresse antracicline (fino al 11,6% dei casi).

RADIOTERAPIA³³ Ben noto è il danno a livello cardiaco della RT, ma sicuramente compare a distanza per dosi basse, mentre più vicino al trattamento (1-2 anni) per dosi > 30 Gy. Una stima delle patologie cardiache da RT a 5-10 anni va dal 10 al 30%⁵. Certamente dal 1985 le tecniche moderne hanno molto modificato tale tossicità riducendo l'estensione dei campi e modificando dosi e modalità di irradiazione. Il meccanismo del danno è infiammazione e edema, seguito da fibrosi. A livello del miocardio vi è sostituzione dei miocardiociti con fibre collagene, a livello del pericardio essudato poi fibroso, meno certo è il coinvolgimento delle valvole. La malattia coronarica conseguirebbe ad accelerata arteriosclerosi e a danno microvascolare con riduzione dei circoli collaterali e sarebbe la patologia di più frequente riscontro; tuttavia si possono avere cardiomiopatie, lesioni valvolari, alterazioni della conduzione, del pericardio e dei vasi. La RT mediastinica ad esempio (a "mantellina" nell'Hodgkin) può causare flogosi e quindi progressiva fibrosi di tutte le strutture cardiache. Il 60% dei pazienti dopo 20 anni ha un'insufficienza aortica che richiede almeno profilassi per l'endocardite e il 36% ha una LVD³⁴. Il rischio di eventi cardiovascolari acuti inclusi quelli coronarici aumenta da 2 a 7 volte, e fino a 10 volte per i pazienti irradiati nell'infanzia. La pericardite può comparire mesi o anni dopo, essere silente fino ad essere costrittiva. Sono state documentate dopo RT del collo anche stenosi delle carotidi.

FERROCHELAZIONE È nota la tossicità cardiaca dell'accumulo di ferro, non solo nelle anemie congenite quali la talassemia, ma anche in quelle acquisite quali le Mielodisplasie (MDS) (1‰ nei > 65 anni) che richiedono trasfusioni frequenti. Dopo circa 20 unità di emazie si determina un sovraccarico marziale. La cardiopatia è la prima causa di morte dei talassemici politrasfusi e più del 50% delle morti dei pazienti con MDS sono di origine cardiaca. Questo porta in prima linea il problema della ferrochelazione che oggi ha fatto passi avanti notevoli con

la disponibilità commerciale di un prodotto orale quale il Deferasirox. Il meccanismo del danno d'organo da accumulo del ferro è dovuto al suo aumento nel sangue non legato a transferrina (NTBI), parte del quale, il LPI, (Labile Plasma Iron) è chelabile e rapidamente assunto dalle cellule. L'eccesso di ferro libero stimola la formazione di ROS altamente reattivi e responsabili di danno a proteine, lipidi e DNA, distruzione degli organelli cellulari, morte della cellula e fibrosi. Il chelante aiuterebbe a prevenire l'eccessivo accumulo cellulare di LPI. Il danno cellulare si evidenzia a livello di vari organi tra i quali fegato e cuore. La misura della ferritina correla con i depositi epatici ma non direttamente con il danno cardiaco, meglio valutabile con la T2*RM considerata un indice del disturbo determinato dall'accumulo di ferro. Nelle MDS il sovraccarico di Fe correla con sopravvivenza ed evoluzione in Leucemia^{35, 36}, mentre la ferrochelazione ha mostrato risultati favorevoli³⁷. Un grande studio prospettico policentrico (Studio EPIC) che raccoglie 1.770 pazienti ferrochelati (tra cui 1.100 talassemici e 341 MDS) dimostra come il Deferasirox sia in grado di determinare una riduzione dell'iperferritinemia in un anno di 253 ng/ml. Nelle talassemie, lo studio ormai a 2 anni ha approfondito l'effetto della ferrochelazione anche a livello cardiaco dimostrando un miglioramento dei dati del T2* in RM: 57% delle siderosi cardiache moderate-lievi si normalizzano e mantengono la FE; 43% di quelle gravi riducono il sovraccarico a lieve-moderato³⁸⁻⁴². Questo ha un sicuro impatto a livello sia dei trasfusi cronici sia dei candidabili a trapianto che possono arrivare alla procedura con ridotto danno d'organo da ferro.

Seconda parte: il "percorso di cura" di una persona affetta da patologia ematologica

Raramente oggi la terapia antineoplastica consiste semplicemente in una diagnosi, una terapia e un follow-up. Molto più frequentemente la diagnosi avvia un percorso di valutazioni e scelte terapeutiche, che si modificano in base alle remissioni, alle ricadute, alle complicanze, con inserimento di nuove categorie di farmaci, terapie ad alte dosi, Tx, e poi terapie di seconda e terza linea. Proprio per questo, per prenderci cura della persona

nella sua specificità e non della patologia, una collaborazione è oggi parte integrante della cura e ne condiziona i tempi e gli esiti; rischiamo di fare danni trattando due persone con uguale patologia automaticamente nel medesimo modo senza una valutazione complessiva. La domanda che il paziente davanti a noi formula è sempre: «Dottore qual è per me che ho questa malattia, in questo stadio, la migliore terapia oggi possibile?». Ma quel "per me" implica «per me che ho questa età, questa psiche, questo cuore, questo polmone, che ho o non ho questa famiglia, questo lavoro ecc.».

La figura 2 schematizza il percorso di cura di molte malattie ematologiche.

Seguiamo il percorso rilevando i possibili problemi cardiovascolari nelle varie fasi.

- 1) Innanzitutto il paziente arriva con tutte le sue **patologie pregresse**, note o ignote. Ovviamente il rischio di problemi cardiaci aumenta con l'età e con i fattori di rischio.
- 2) **Diagnosi:** leucemia acuta, cronica, MDS, linfoma, mieloma, amiloidosi ecc. Ognuna di queste diagnosi condiziona una situazione clinica iniziale differente; possono esserci una grave anemia, emorragie in atto, un quadro di DIC, gravi infezioni, masse mediastiniche, trombosi, ma anche versamento pleuro-pericardico, segni di insufficienza renale o cardiaca.
- 3) **Terapia di prima linea.** La tabella I riassume il percorso terapeutico più usuale delle principali malattie riportando farmaci e procedure che hanno effetti cardiaci noti.
- 4) **Complicanze della fase di aplasia.** Alla chemioterapia segue una fase di aplasia. Se severa, come nella leucemia acuta, è facilmente complicata da sepsi, con possibile necessità di supporto aminico e/o trasferimento in Terapia Intensiva (TI), e da complicanze polmonari o da infezioni virali e micotiche. È frequente anche il sovraccarico fino allo scompenso cardiaco. La necessità di un Catetere Venoso Centrale (CVC) aggiunge rischi trombotici e infettivi.
- 5) **Terapie di consolidamento, seconde linee o salvataggio.** Qualora non si sia ottenuta una remissione adeguata o si debba comunque consolidarla si succedono ulteriori linee di terapia con altri farmaci e altre, spesso più complicate, aplosie. Nei linfomi

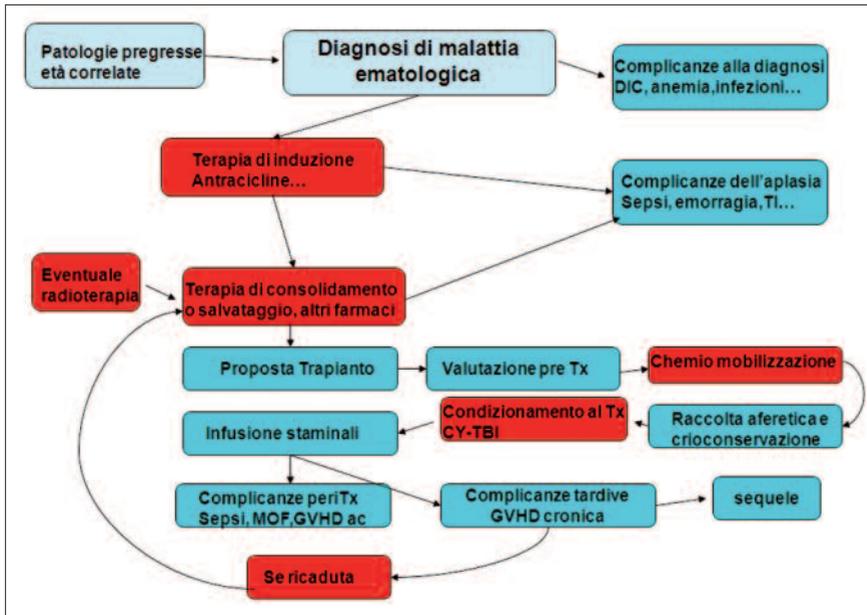


Figura 2 Schematizzazione del percorso di cura di molte malattie ematologiche.

può essere indicata anche la RT, per quanto siano state ridotte sia le indicazioni che le dosi e l'estensione. In ogni modo molte persone guarite da linfoma di Hodgkin hanno ricevuto terapie radianti estese. Nei

mielomi le associazioni sono varie e includono antracicline, Bortezomid oltre a Talidomide, Lenalidomide e steroidi. Nelle LMC quando non vi sia risposta ottimale all'Imatinib o questa venga persa, si passa

Tabella 1 Percorso terapeutico usuale delle principali malattie ematologiche

Patologia	Terapia prima linea	Altro	Sul cuore	Mobil.*	Auto Tx	Allo Tx**
Leucemia acuta	Antracicline, steroidi, TKI		Trasfusioni, infezioni, TI, CVC	sì	raro	sì
Leucemia promielocitica	Antracicline Retinoico, arsenico	DIC	Trasfusioni, infezioni, TI	sì	sì se ricaduta	possibile
Leucemia mieloide cronica	TKI, antracicline		Trasfusioni, infezioni	sì	no	sì
Leucemia linfatica cronica	Antracicline, anti CD20, anti CD52		Infezioni, masse	sì	no	raro
Linfoma	Antracicline, anti CD20, cisplatino, steroidi	RT	Masse infezioni	sì	sì	possibile
Mieloma	Antracicline, Bortezomid cisplatino, Talidomide, lenalidomide, steroidi	RT	Insuff. Renale, TVP Lisi ossee	sì	sì multipli	possibile
Amiloidosi	Lenalidomide, talidomide, steroidi		Insuff. Renale, cardiopatia	sì alcuni	sì se possibile	No
Mielodisplasia	Trasfusioni, EPO, antracicline, lenalidomide		Sovraccarico Fe, infezioni	no	no	sì
Talassemia	Trasfusioni, ferrochelazione		Sovraccarico Fe	no	no	sì

* può essere con Ciclofosfamide, fattore di crescita GCSF o chemioterapia (mieloma o linfoma) contenente Platino con o senza antracicline

** condizionamento può contenere TBI, Ciclofosfamide ad alte dosi o altro

- a TKI di seconda o terza linea mentre si considera l'ipotesi trapiantologica. Buona norma dunque controllare la funzione cardiaca prima di ogni linea.
- 6) Se e quando poi si considera un trattamento con alte dosi e trapianto (autologo o allogenico) si affrontano con il paziente (e l'eventuale donatore) nuove tappe. Per raccogliere le cellule staminali autologhe per Tx (autologo o di backup in alcuni allogenici) si procede **alla mobilizzazione dei progenitori emopoietici** per consentire la raccolta aferetica e la crioconservazione. Tale mobilizzazione delle cellule CD34+ dal midollo al sangue periferico avviene mediante stimolazione con fattore di crescita (G-CSF), con o senza previa chemioterapia; tra i farmaci buoni mobilizzatori ricordiamo la Ciclofosfamide ad alte dosi (3 g/mq). Da rilevare che la medesima procedura (ovviamente col solo fattore di crescita) viene oggi spesso utilizzata invece del prelievo di midollo osseo in anestesia generale nei donatori di midollo. Anche se minimo, un rischio esiste anche per chi dona e spesso il cardiologo è interpellato nel giudizio di idoneità. In alcune patologie anche la mobilizzazione può essere problematica (per le linfochine liberate). Sono stati descritti dei casi di arresto cardiaco durante la mobilizzazione: 1,5% nelle patologie autoimmuni (Sclerodermia, forse per la fibrosi)^{43,44} e in alcuni casi di amiloidosi⁴⁵.
 - 7) Problemi con pazienti fragili dal punto di vista pressorio possono esserci anche durante **la procedura aferetica** per i possibili squilibri nelle fasi di sottrazione e restituzione liquidi.
 - 8) Se poi si pone indicazione a considerare una procedura trapiantologica, si procede ad una estesa **valutazione pre-trapiantologica** per definire l'indicazione al Tx, il tipo di Tx e l'intensità del condizionamento. Esami e visite mirano a identificare e, se possibile, correggere i deficit di funzione degli organi più importanti e le infezioni. Tale valutazione, volta a definire i rischi per quel particolare paziente, include di routine ECG, ecocardiogramma e visita cardiologica. Tra l'altro alcuni condizionamenti ablativi standard (con CY) richiedono per l'idoneità una FE > 50% o si deve passare a condizionamento RIC o comunque sostituire la CY. In questi anni in cui si è alzato il limite di età per il Tx grazie proprio a questi Tx RIC è stato validato uno score di comorbidità⁴⁶ che aiuta a quantizzare il rischio trapiantologico. In tale punteggio le problematiche cardiache (FA, aritmie, CAD, scompenso, IMA o FE < 50%) incidono significativamente sul rischio. Scopo complessivo delle valutazioni è pervenire alla decisione trapiantologica con una informazione personalizzata del bilancio rischi/benefici. Pertanto la valutazione cardiologica è ben lungi dall'essere una richiesta di "nulla osta all'intervento", ma costituisce piuttosto la condivisione del giudizio di quale tossicità cardiologica aggiuntiva quella determinata persona possa ragionevolmente affrontare. Particolare importanza riveste la valutazione cardiologica nelle malattie autoimmuni nelle quali la mortalità nell'auto-Tx ha raggiunto inizialmente il 17% (per fibrosi cardiopolmonare) rispetto all'usuale 2% circa, per poi assestarsi intorno al 10%. Anche nell'amiloidosi la selezione al Tx e alla dose chemioterapica più o meno ridotta è fatta proprio sulle condizioni cardiocircolatorie. Cardiopatie preesistenti infatti predispongono ad arresto cardiaco, aritmie, shock e scompenso durante il periodo peri-trapiantologico⁴⁵. In alcune patologie politrasfuse quali le MDS e le talassemie il riscontro di sovraccarico marziale induce a prendere in considerazione una ferrochelazione pretrapianto^{47,48}.
 - 9) Se si procede al **trapianto**, la terapia massimale detta di *condizionamento* può essere radio-chemioterapica o solo chemioterapica. Lo standard include la CY (120 mg/kg in 2 giorni) con panirradiazione corporea (CY-TBI); vari altri condizionamenti sono utilizzabili inclusi quelli RIC. Il controllo ECG è la condizione per procedere ad ogni successiva dose di CY.
 - 10) Al termine del condizionamento avviene poi **l'infusione delle cellule staminali**. Si possono presentare problemi di sovraccarico, d'incompatibilità ABO, di reazioni con ipotensione e tachiaritmie. Sono state imputate al DMSO presente nella miscela congelante,

ma è incerto che questa sia la causa diretta⁴⁹. Sono ancora le amiloidosi a pagare una particolare sensibilità alla reinfusione; nei pazienti fragili questa viene eseguita sotto monitor e presente il rianimatore.

- 11) Le **complicanze peritrapianto** sono quelle legate all'aplasia (infezioni ed emorragie) ma non solo. Infatti nel Tx allogeneico si aggiungono i problemi a livello dell'endotelio per le reazioni immunologiche, la sindrome di attecchimento e la GVHD acuta. Si tratta in genere di gravi sindromi multiorgano: sepsi, insufficienza cardiopolmonare, epatica e renale che in un quadro di "storm" citochinico possono esitare in MOF rapidamente progressiva. È nostra abitudine richiedere precocemente la collaborazione dell'intensivista.
- 12) Le complicanze post-Tx più tardive sono prevalentemente legate alla **GVHD cronica**. Si tratta di una sindrome clinica variegata per organi interessati con caratteristiche simili a patologie autoimmunitarie (sclerodermia) che richiede un incremento della terapia immunosoppressiva (anche per anni) e, pertanto, aumenta il rischio infettivo. Oltre all'incremento pressorio frequente con la Ciclosporina, sono documentati anche casi di GVHD cardiaca (con riscontro nelle coronarie non di trombi, ma di proliferazione dell'intima) che probabilmente è molto più frequente a livello subclinico⁵⁰.
- 13) Infine le **sequele a lungo termine** raccolgono la somma delle conseguenze di tutto quanto è stato fatto prima, sommato anche ai vari rischi comuni alla popolazione generale ma che in questi malati assumono dimensioni peculiari: intolleranza glucidica, dislipidemia, problemi ormonali, anche in relazione alla vita meno attiva che svolgono.

- 14) Sono poi ovviamente possibili **recidive della malattia originaria** e quindi nuovi trattamenti con altre categorie di farmaci, o anche nuove e ripetute terapie intensive ad alte dosi.

È chiaro che già quando si propone l'opzione Tx al paziente, oltre ai risultati attesi sulla malattia ematologica (rispetto a quanto ottenibile con altre terapie), bisogna considerare ed informare sulla mortalità Tx-correlata e sulle possibili sequele. In questo bilancio conta molto anche quale qualità di vita post-Tx si pensa di poter offrire. Dal percorso fatto si vede come nelle fasi precoci sia in gioco la sopravvivenza e su questa influiscono fattori legati al paziente e altri legati alla patologia. Più avanti conta anche la QoL, sulla quale influiscono età, genere, rischi cardiovascolari, tossicità dei farmaci e soprattutto la GVHD cronica oltre a fattori personali, familiari, sociali.

Rispetto ad altre complicanze post-Tx, quelle cardiovascolari tardive (riviste da Tichelli et Al)⁵¹⁻⁵⁴ non sono tra le più preoccupanti per frequenza, ma bisogna valutare anche le forme subcliniche. Bhatia riporta 2-4% di mortalità cardiaca nell'auto-Tx e 3% nell'allogeneico cioè 2-4 volte quello della popolazione normale^{55, 56}. Per le subcliniche, bambini che hanno ricevuto CY-TBI per Tx hanno sviluppato a 5 anni nel 26% dei casi una disfunzione cardiaca⁵⁷. In uno studio su adulti si parla di 39/141 LVD subcliniche. I rischi aumentano in base alle dosi di antracicline ricevute e alla RT. Anche il rischio cardiovascolare è aumentato 8 volte rispetto alla popolazione; l'originario danno endoteliale facilita l'arteriosclerosi e, dopo anni, coronaropatie e arteriopatie. Non è perciò da trascurare un intervento preventivo a livello dei rischi comuni alla popolazione generale, qui particolarmente acuiti.

BIBLIOGRAFIA

1. PENG X, PENTASSUGLIA L AND SAWYER DB: Emerging anticancer therapeutic targets and the cardiovascular system: is there cause for concern? *Circ Res* 2010;106:1022-1034
2. CHENG H AND FORCE T: Molecular mechanisms of cardiovascular toxicity of targeted cancer therapeutics. *Circ Res* 2010;106:21-34
3. PREZIOSO L et Al: Cancer treatment-induced cardiotoxicity: a cardiac stem cell disease? *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2010;8:55-75
4. SHUKLA PC et Al: DNA damage repair and cardiovascular diseases. *Can J Cardiol* 2010;26 Suppl A:13A-16A
5. CARVER JR et Al: American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol* 2007;25:3991-4008
6. MONSUEZ JJ et Al: Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol* 2010, doi:10.1016/j
7. WOJNOWSKI L et Al: NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Circulation* 2005;112(24):3754-3762
8. HORAN PG, McMULLIN MF AND McKEOWN PP: Anthracycline cardiotoxicity. *Eur Heart J* 2006;27:1137-1138
9. BRISTOW MR et Al: Dose-effect and structure-function relationships in doxorubicin cardiomyopathy. *Am Heart J* 1981;102(4):709-718
10. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000;355(9217):1757-1770
11. VAN DALEN EC et Al: Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 5:CD005006
12. VAN DALEN EC et Al: Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD003917
13. KREMER LC et Al: Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Ann Oncol* 2002;13(6):819-829
14. PEIN F et Al: Cardiac abnormalities 15 years and more after adriamycin therapy in 229 childhood survivors of a solid tumour at the Institut Gustave Roussy. *Br J Cancer* 2004;91(1):37-44
15. HEQUET O et Al: Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *J Clin Oncol* 2004;22(10):1864-1871
16. CARDINALE D et Al: Prognostic value of troponin in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004;109:2749-2754
17. TESTORE F et Al: Cardioprotective effect of Dexrazoxane in patients with breast cancer treated with anthracyclins in adjuvant setting. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008;8:257-263
18. LIPSHULZ SE et Al: The effect of Dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;351:145-153
19. SILBER JH et Al: Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. *J Clin Oncol* 2004;22(5):820-828
20. GOTTDIENER JS et Al: Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med* 1981;141(6):758-763
21. BRAVERMAN AC et Al: Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol* 1991;9(7):1215-1223
22. OSHIMA K et Al: Cardiac complications after haploidentical HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation using in vivo alemtuzumab. *Bone Marrow Transplant* 2005;36(9):821-824
23. KERKELA R et Al: Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 2006;12(8):908-916
24. HASINOFF BB: The cardiotoxicity and myocyte damage caused by small molecule anticancer tyrosine kinase inhibitors is correlated with lack of target specificity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010;244(2):190-195
25. ORPHANOS GS, IOANNIDIS GN AND ARDAVANIS AG: Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors. *Acta Oncol* 2009;48(7):964-970
26. PALUMBO A et Al: Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22(2):414-423
27. EBY C: Pathogenesis and management of bleeding and thrombosis in plasma cell dyscrasias. *Br J Haematol* 2009;145(2):151-163
28. LAUBACH JP et Al: The use of novel agents in the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23(12):2222-2232
29. PALUMBO A AND RAJKUMAR SV: Treatment of newly diagnosed myeloma. *Leukemia* 2009;23(3):449-456
30. LONIAL S et Al: Characterisation of haematological profiles and low risk of thromboembolic events with bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 2008;143(2):222-229
31. ORCIUOLO E et Al: Unexpected cardiotoxicity in haematological bortezomib treated patients. *Br J Haematol* 2007;138(3):396-397
32. HACIHANEFIOGLU A, TARKUN P AND GONULLU E: Acute severe cardiac failure in a myeloma patient due to proteasome inhibitor bortezomib. *Int J Hematol* 2008;88(2):219-222

33. DARBY SC et Al: Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3):656-665
34. HEIDENREICH PA et Al: Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(4):743-749
35. MALCOVATI L et Al: Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7594-7603
36. DELLA PORTA et Al: *Blood* 2007;110:abstract 2453
37. ROSE C et Al: *Blood* 2007;110:abstract 249
38. PENNELL DJ et Al: Efficacy of deferasirox in reducing and preventing cardiac iron overload in beta-thalassemia. *Blood* 2010;115(12):2364-2371
39. PIGA A et Al: High nontransferrin bound iron levels and heart disease in thalassemia major. *Am J Hematol* 2009;84(1):29-33
40. GAO X et Al: Mitochondrial DNA damage in iron overload. *J Biol Chem* 2009;284(8):4767-4775
41. OZMENT CP AND TURI JL: Iron overload following red blood cell transfusion and its impact on disease severity. *Biochim Biophys Acta* 2009;1790(7):694-701
42. WOOD JC: Cardiac iron across different transfusion-dependent diseases. *Blood Rev* 2008;22 Suppl 2:S14-21
43. TYNDALL A, PASSWEG J AND GRATWOHL A: Haemopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe autoimmune diseases 2000. *Ann Rheum Dis* 2001;60(7):702-707
44. SACCARDI R et Al: Consensus statement concerning cardiotoxicity occurring during haematopoietic stem cell transplantation in the treatment of autoimmune diseases, with special reference to systemic sclerosis and multiple sclerosis. *Bone Marrow Transplant* 2004;34(10):877-881
45. SABA N et Al: High treatment-related mortality in cardiac amyloid patients undergoing autologous stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 1999;24(8):853-855
46. SORROR ML et Al: Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005;106(8):2912-2919
47. ANGELUCCI E et Al: Sudden cardiac tamponade after chemotherapy for marrow transplantation in thalassaemia. *Lancet* 1992;339(8788):287-289
48. ARMAND P et Al: Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2007;109(10):4586-4588
49. WINDRUM P et Al: Variation in dimethyl sulfoxide use in stem cell transplantation: a survey of EBMT centres. *Bone Marrow Transplant* 2005;36(7):601-603
50. RACKLEY C et Al: Cardiac manifestations of graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11(10):773-780
51. RIZZO JD et Al: Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT/CIBMTR/ASBMT). *Bone Marrow Transplant* 2006;37(3):249-261
52. TICHELLI A, BHATIA S AND SOCIE G: Cardiac and cardiovascular consequences after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2008;142(1):11-26
53. ARMENIAN SH AND BHATIA S: Cardiovascular disease after hematopoietic cell transplantation--lessons learned. *Haematologica* 2008;93(8):1132-1136
54. TICHELLI A, ROVO A AND GRATWOHL A: Late pulmonary, cardiovascular, and renal complications after hematopoietic stem cell transplantation and recommended screening practices. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:125-133
55. BHATIA S et Al: Late mortality in survivors of autologous hematopoietic-cell transplantation: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2005;105(11):4215-4222
56. BHATIA S et Al: Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2007;110(10):3784-3792
57. UDERZO C et Al: Impact of cumulative anthracycline dose, preparative regimen and chronic Graft versus Host disease on pulmonary and cardiac function in children 5 years after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective evaluation on behalf of the EBMT Pediatric Diseases and Late Effects Working Parties. *Bone Marrow Transplantation* 2007;39:667-675

SINTOMI PSICHIATRICI E CARDIOPATIA

Tullio Gasperoni

Dipartimento di Salute Mentale, Psichiatria 1, Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda-Milano

L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che 500-750 milioni di persone nel mondo soffrono di disturbi psichiatrici (tabella I).

I disturbi mentali rappresentano il 15-20% di tutte le disabilità. L'OMS ha previsto che entro il 2020 la seconda causa di malattia nel mondo, dopo le malattie cardiovascolari, saranno le patologie psichiatriche ed il Disturbo Depressivo in particolare. Solo il 30% dei depressi è però diagnosticato come tale nei primi due anni di malattia e solo 2 pazienti su 10 sono curati adeguatamente. Per le psicosi una corretta diagnosi è formulata in 3 casi su 10.

Nel cardiopatico la depressione non viene diagnosticata, e quindi trattata, ben nel 50% dei casi. In particolare nei coronaropatici è riconosciuta nel 20% e curata nel 10% (sono stati presi in considerazione, però, solo reparti d'urgenza e UCC, generalmente con brevi periodi di degenza).

Inoltre il malato psichiatrico presenta spesso il problema di una scarsa compliance.

Sono significativi, a questo proposito, alcuni dati sulle percentuali di mancata adesione alla terapia psicofarmacologica in Italia (tabella II).

Il 10% dei depressi non ritira il farmaco in farmacia, il 60% interrompe la terapia entro le prime 8 settimane. L'80% dei pazienti che non si curano ha, peraltro, un rischio di ospedalizzazione 4 volte superiore per l'insorgere di recidive.

Questi pochi dati confermano quanto sia necessaria una particolare attenzione diagnostica

Tabella I Stima dell'OMS sui disturbi psichiatrici nel mondo

Disturbi Depressivi	125-200 milioni
Disturbi Schizofrenici	60-70 milioni
Disturbi di Personalità	75-100 milioni
Disturbi d'Ansia	200-300 milioni
T.S.	20 milioni
Suicidi	1-1,5 milioni

Tabella II Percentuali di mancata adesione alla terapia psicofarmacologica in Italia

Disturbi Affettivi	40%
Disturbi Psicofici	29%
Disturbi d'Ansia	51%
Disturbi di Personalità	53%

rispetto alla comorbilità delle cardiopatie con forme cliniche psichiatriche così diffuse ma anche spesso non riconosciute o non trattate.

*“Questo è il grande errore del nostro tempo.
I medici tengono separata l'anima dal corpo”
(Platone)*

Chi si occupa di cuore e di mente non può che condividere questa antica e alta riflessione.

In ambito ospedaliero i reparti di cardiologia, unitamente alle medicine, richiedono oggi con sempre maggior frequenza la consulenza psichiatrica. Tale dato indica come, in particolare negli ultimi due decenni, si sia consolidata ed affinata in ambito cardiologico una sempre più attenta sensibilità del curante rispetto alla espressività sintomatologica affettiva, emotiva, cognitiva e comportamentale del paziente. È frequente, infatti, che il cardiologo sia il primo curante che diagnostica e gestisce un disturbo psicopatologico, peraltro talvolta negato all'anamnesi anche dagli stessi familiari del paziente.

Verranno considerate di seguito le principali patologie psichiatriche, dando particolare rilievo ai Disturbi Depressivi ed alle Psicosi, che rappresentano i quadri diagnostici di maggior impegno clinico in comorbilità cardiologica.

Disturbi dell'Umore e cardiopatia

Il più impegnativo dei Disturbi dell'Umore nel paziente cardiopatico è la Depressione Maggiore, che può insorgere sia come patologia primitiva, e quindi prima dell'esordio della

malattia cardiologica, sia, in alcuni casi, come conseguenza della malattia stessa.

Criteria diagnostici per i Disturbi Depressivi secondo il D.S.M. IV T.R.

DEPRESSIONE MAGGIORE Cinque o più dei seguenti sintomi sono stati contemporaneamente presenti durante un periodo di 2 settimane:

- umore depresso;
- marcata diminuzione di interesse o piacere per le attività quotidiane;
- perdita o aumento di peso;
- insonnia o ipersonnia;
- profonda astenia;
- sentimenti di colpa e autosvalutazione;
- difficoltà di attenzione e concentrazione;
- agitazione o rallentamento;
- pensieri ricorrenti di morte e suicidio.

Questa forma clinica può essere anche ricorrente e manifestarsi in forma lieve, moderata o grave, con o senza manifestazioni psicotiche (congrue o incongrue all'umore).

Il rischio di sviluppo, nella vita, di Depressione Maggiore è del 10-25% nelle donne e del 5-12% negli uomini. La prevalenza nelle donne è del 5-9%, negli uomini del 2-3%. È interessante un recente studio americano, dal quale risulta che una percentuale del 20% di donne giovani sono particolarmente a rischio per Disturbo Depressivo con un'evoluzione severa.

Si ricordano alcuni ulteriori dati acquisiti: dopo un episodio depressivo, nel 50-85% dei casi si registra una recidiva, il 20-90% dei Disturbi d'Ansia è in comorbilità con Depressione Maggiore, il 60% dei suicidi sono attribuibili a Depressione Maggiore.

DISTURBO DISTIMICO Si manifesta umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni, per almeno due anni.

Devono essere presenti due o più dei seguenti sintomi:

- scarso appetito o iperfagia;
- insonnia o ipersonnia;
- astenia;
- bassa autostima;
- difficoltà di concentrazione o nel prendere le decisioni;
- sentimenti di disperazione.

La prevalenza del Disturbo Distimico nel corso della vita è di circa il 6%. La prevalenza in un dato momento è del 3%.

DISTURBO BIPOLARE È caratterizzato dall'alternanza di episodi depressivi, maniacali o misti. La prevalenza del disturbo è dell'1,6-2%. Il rischio per i figli dei malati è 1,3 volte superiore.

DISTURBO DEPRESSIVO N.A.S. Include disturbi con manifestazioni depressive che non soddisfano i criteri dei precedenti disturbi citati.

Fin dagli anni '70 è stata riscontrata una significativa comorbilità tra sintomi depressivi e patologia cardiovascolare. La relazione tra malattia cardiaca e depressione è chiara ed ovvia nelle forme severe, più incerta in quelle medio-lievi.

Si riportano alcuni dati significativi. La deflessione del timismo è presente in circa il 25-30% delle cardiopatie. Turbe dell'umore, nelle prime due settimane dall'esordio dei sintomi cardiaci, si presentano nel 70% dei casi, calando al 30% dopo 4 mesi.

Appare suggestivo, peraltro, che nel 30% di IMA vi sia un'anamnesi positiva per Disturbo Depressivo nel triennio precedente l'evento. Un Episodio Depressivo che si è manifestato nel decennio precedente l'esordio della malattia cardiovascolare eleva di ben tre volte il rischio d'ischemia miocardica nel sesso maschile e in donne giovani. Il tasso di mortalità nel cardiopatico depresso è 3,1 volte superiore rispetto al cardiopatico non depresso.

Una importante metanalisi canadese del 2004 (22 centri universitari) rivela un rischio di un nuovo episodio cardiovascolare e una mortalità di 2,25 volte superiore nel cardiopatico depresso.

Un secondo studio inglese (20 centri di primaria importanza) rivela che una prolungata presenza di sintomi depressivi determina un aumento dall'1,3% al 3,6% di infarti rispetto ai non depressi.

Cardiopatici depressi presentano episodi di tachicardia ventricolare (obiettivati da Holter) 3,7 volte più frequenti rispetto ai non depressi.

Uno studio sul ruolo della depressione nella genesi di cardiopatia in soggetti inizialmente sani evidenzia che su 11.000 infartuati è stato riscontrato un Disturbo Depressivo nel 24%

dei casi contro il 17% di una popolazione di controllo.

Il Disturbo Depressivo aumenta il rischio di morte improvvisa anche nei non cardiopatici di 2,4 volte.

Si citano anche, a questo proposito, interessanti dati riguardanti alcuni parametri clinici, emersi da un bel lavoro di Torta sui fattori di rischio coronarico nel depresso.

- Diminuzione della variabilità circadiana della frequenza cardiaca.
- Squilibrio tra attività simpatica e parasimpatica, con conseguente ipereccitabilità miocardica, specie su un terreno predisposto a lesioni e aritmie.
- Iperaggregabilità piastrinica per alterata densità dei recettori 5HT 2a, specie nei fumatori e nei soggetti aggressivi.
- Aumento del fattore piastrinico 4.
- Aumento della betatromboglobulina e del fibrinogeno con conseguenti alterazioni dell'endotelio.
- Aumento dei processi flogistici con innalzamento della PCR e della Interleuchina 1b e 6.

L'evidenza delle forme cliniche conclamate in senso depressivo è tale da indurre il cardiologo a tempestive risposte terapeutiche.

Spesso, però, non prevale nel malato una esplicita sintomatologia depressiva, ma delle espressività che si definiscono "equivalenti depressivi". Si configura cioè quella forma di deflessione timica nota con più sinonimi: fra i più noti "depressione mascherata" e "depressione senza depressione". Il paziente, ad esempio, esprime una sofferenza mediata da disturbi somatici di tipo neurovegetativo, con sintomi aspecifici, a volte bizzarri, algie, disfunzioni gastro-intestinali, vertigini, cefalea, senso di soffocamento ecc. In questi casi il malato, specie se cardiopatico, induce facilmente il curante ad "agire" con richieste diagnostiche e terapie sintomatiche. Dal punto di vista psichico si evidenzia, in questi casi, la difficoltà del malato ad elaborare ed esprimere adeguatamente i processi di simbolizzazione, le emozioni, gli affetti ed i desideri, utilizzando difese di negazione e proiezione.

Sono quindi messi in atto, come difesa dal dolore psichico, comportamenti operativi socialmente integrati, dissimulando la sofferenza

depressiva. Viene talvolta persino espressa una iperattività quasi ipomanica, ostentando un'immagine di sé forte ed autosufficiente.

Un ulteriore fattore di rischio psichico per il cardiopatico, e specificatamente per il coronaropatico, è, viceversa, un atteggiamento di rassegnazione e l'accettazione passiva del dolore, in un contesto di cronica frustrazione.

A questo proposito è stato frequentemente riscontrato, negli anginosi, un atteggiamento caratterizzato da rigidità emotiva con ossessività ed aggressività non canalizzata, che induce ad un comportamento passivo e coartato (rilevato soprattutto nelle donne).

Si consideri a questo proposito che, generalmente, le modalità con le quali il malato reagisce all'evento cardiopatico sono quelle tipiche della propria struttura di personalità (ad esempio introversione, ansietà, atteggiamento istrionico, controllo ossessivo, aggressività). Quando queste modalità risultano particolarmente disfunzionali e/o provocano una sofferenza soggettiva clinicamente significativa, si può delineare un quadro di vero e proprio disturbo personologico, che deve essere anch'esso individuato e trattato dallo specialista psichiatra.

Si segnala, infine, che la comorbilità con la depressione è spiegata, in altri numerosi studi, anche con situazioni di scarsa cura di sé o degrado, frequentemente associate a scorretti stili di vita: l'inadeguata alimentazione, l'abuso di alcool, il fumo, la sedentarietà, il carente o assente sostegno familiare, lo scarso ricorso ai medici curanti per controlli e cure ecc.

Una certezza clinica, infatti, oltre alle interazioni patogenetiche, è data dalla bassa e spesso drammatica qualità di vita del cardiopatico depresso, dall'importante rischio di suicidio, dall'alto costo sociale delle cure. In USA il depresso mal curato ha un costo tre volte maggiore (circa 4.000 \$). Non è stata invece confermata dalle ricerche una relazione significativa tra l'esordio della cardiopatia ed i life-events.

Terapia dei Disturbi dell'Umore

DISTURBI DEPRESSIVI Il trattamento specifico dei Disturbi Depressivi (Depressione Maggiore, Disturbo Distimico, Disturbo Depressivo N.A.S.) è costituito dagli antidepressivi.

L'associazione con neurolettici è indicata quando sono presenti caratteristiche psicotiche.

La classificazione degli antidepressivi è indicata nella tabella III.

DISTURBO BIPOLARE Il trattamento del Disturbo Bipolare, oltre alla terapia mirata alla risoluzione dell'episodio depressivo, maniacale o misto, prevede l'utilizzo degli stabilizzatori dell'umore.

Tra gli stabilizzanti dell'umore, il Litio e l'Acido Valproico rappresentano i presidi terapeutici di più sicura efficacia e rispetto ai quali si è consolidata da decenni una ricca letteratura:

- il **Litio** ha un sicuro effetto antimaniacale ma una efficacia meno certa nella prevenzione e cura della Depressione e può presentare effetti collaterali di una certa entità, anche di tipo cardiologico;
- l'**Acido Valproico** ha confermato, negli anni, la sua efficacia terapeutica come stabilizzante dell'umore, senza presentare significativi effetti collaterali cardiologici.

Tabella III Classificazione degli antidepressivi

Triciclici (TCA)

TCA ad attività prevalentemente 5-HTergica

- Clomipramina
- Imipramina

TCA ad attività prevalentemente NAergica

- Desipramina
- Maprotilina
- Nortriptilina

TCA ad attività non selettiva

- Amitriptilina
- Otiepina
- Timipramina

Antidepressivi non-TCA

Inibitori selettivi della ricaptazione della 5-HT (SSRI)

- Citalopram
- Fluoxetina
- Fluvoxamina
- Paroxetina
- Sertralina

Inibitori della ricaptazione della 5-HT e della NA (SNRI)

- Venlafaxina

Inibitori selettivi della ricaptazione della NA (NARI)

- Reboxetina

Inibitori selettivi della ricaptazione della DA

- Bupropione

AD ad attività 5-HTergica mista

- Trazodone

AD ad attività NAergica

- Mianserina

AD 5-HTergici specifici e NAergici (NaSSA)

- Mirtazapina

Rischi cardiologici nella terapia dei Disturbi dell'Umore e principali indicazioni terapeutiche

DISTURBI DEPRESSIVI I maggiori rischi cardiologici nella terapia della depressione sono dati dai TCA a causa della marcata attività anticolinergica.

Gli effetti collaterali noti consistono in una possibile ipotensione, sedazione, confusione, appiattimento dell'onda T e sottoslivellamento ST, allungamento QT oltre i 480 millisecondi, rallentamento della conduzione, torsione di punta, aritmie, slatentizzazione di foci ectopici.

Vi è pertanto una controindicazione importante nell'utilizzo di questa categoria di farmaci nel cardiopatico oltre che, come noto, nel portatore di glaucoma e di ipertrofia prostatica.

Gli SSRI rappresentano, pertanto, i farmaci più sicuri ed utilizzati nella comorbilità cardiologica. È segnalata però una lieve azione bradicardizzante (fino a 8 bpm). È possibile anche l'induzione di una moderata iponatremia. L'azione serotoninergica in IMA acuto può provocare vasocostrizione coronarica invece della fisiologica vasodilatazione. È pertanto opportuno attendere prima di iniziarne l'utilizzo. La fluoxetina e la fluoxamina possono provocare un moderato aumento della PA e diminuire la frazione di eiezione nel ventricolo sinistro compromesso. La paroxetina e la fluoxetina possono determinare un alto livello di inibizione del CYP450, agendo in particolare sugli isoenzimi 2D6, mentre la fluoxamina è un potente inibitore dell'isoenzima 1A2. Utilizzando gli SSRI è necessario aggiungere una protezione gastrica in caso di ulcera e monitorare con attenzione l'associazione con terapia anticoagulante.

Pertanto, le molecole universalmente considerate più sicure e meglio tollerate, specie nelle complesse politerapie, sono il Citalopram e la Sertralina, nei rispettivi dosaggi di 20-40 mg/die e 50-100 mg/die.

DISTURBO BIPOLARE Per quanto riguarda i farmaci indicati per la cura del Disturbo Bipolare, gli effetti collaterali cardiologici riguardano soprattutto il Litio ed in particolare: ipotiroidismo, ridotta funzionalità renale, tremori, effetti extrapiramidali, leucocitosi, encefalopatia con confusione, letargia, iperpiressia. Si segnalano, inoltre, come effetti collaterali cardiova-

scolari: allungamento del QT, torsioni di punta, fibrillazione ventricolare, arresto cardiaco. È assolutamente necessario il monitoraggio della litiemia, che si deve mantenere tra 0,6 e 0,8 mEq/l. L'utilizzo del Litio è quindi da evitare nel cardiopatico.

L'Acido Valproico non presenta invece significativi effetti collaterali cardiologici. Devono essere comunque monitorati, oltre al dosaggio ematico del farmaco, anche l'emocromo, i parametri della coagulazione ed epatici, in particolare nelle epatopatie. Può potenziare l'effetto di farmaci psicotropi.

I neurolettici atipici, in particolare Olanzapina e Quetapina, si possono associare, con attività stabilizzante dell'umore, nelle forme cliniche più complesse.

Disturbi d'Ansia e cardiopatia

I Disturbi d'Ansia secondo il D.S.M. IV T.R.

I Disturbi d'Ansia comprendono molte forme cliniche particolarmente differenziate quali:

- Disturbo da Attacchi di Panico (con o senza agorafobia);
- Fobia Specifica;
- Disturbo Ossessivo-Compulsivo;
- Disturbo Post Traumatico da Stress;
- Disturbo d'Ansia Generalizzato.

Hanno una prevalenza life-time vicino al 25% ed una prevalenza, in un anno, intorno al 20%. Nel cardiopatico la prevalenza annua si avvicina al 30%.

Il Disturbo d'Ansia, in una condizione di importante comorbidità quale la cardiopatia, deve essere definito e trattato in un contesto che tenda ad una visione olistica del quadro psicopatologico, evitando invece una risposta terapeutica puramente sintomatica.

Spesso, infatti, il Disturbo d'Ansia è intrinsecamente correlato ad altre psicopatologie e soprattutto ai disturbi depressivi. Valgono quindi anche una serie di considerazioni clinico-terapeutiche già espresse nelle riflessioni sulla depressione.

Terapia dei Disturbi d'Ansia

La cura dell'ansia, in particolare a medio e lungo termine, non deve mai focalizzarsi sulla prescrizione di un ansiolitico, generalmente una

benzodiazepina, quanto piuttosto sull'utilizzo di antidepressivi e, nelle forme più severe come ad esempio il grave D.O.C., considerando anche il ricorso all'associazione con neurolettici.

Le benzodiazepine sono quindi indicate elettivamente nelle fasi iniziali della terapia, in associazione con la terapia di mantenimento. Il ricorso a questi farmaci è inoltre preferibile soprattutto nell'ambito del ricovero ospedaliero, con un utilizzo quindi controllato ed a breve termine. È frequente, infatti, il riscontro anamnestico di un uso irrazionale dell'ansiolitico, spesso autogestito dal paziente per anni o decenni senza alcuna reale utilità terapeutica. È necessaria, quindi, un'attenzione particolarmente mirata alla prevenzione dell'assunzione delle benzodiazepine autogestite dal malato, sia dopo la dimissione sia, anche, all'interno del reparto di degenza. Vi sono infatti importanti rischi di tolleranza e dipendenza sino ad arrivare a veri e propri comportamenti tossicofilici. Si possono inoltre manifestare effetti paradossi nell'anziano con deficit mnemonico, astenia, peggioramento timico, rischio di cadute. Nell'anziano si ha, infatti, una riduzione della perfusione cerebrale che può arrivare fino al 30%.

Delirium e cardiopatia

Il Delirium secondo il D.S.M. IV T.R.

Il Delirium, conseguenza di una condizione medica, è un'alterazione di coscienza accompagnata da una modificazione cognitiva e da alterazioni percettive, che si sviluppa in un breve periodo di tempo, ore o giorni, e tende a fluttuare durante il giorno. La prevalenza sopra i 55 anni è dell'1,1%. Nei ricoverati per condizione medica e cardiologica è del 10-30%. Negli anziani ricoverati, una percentuale dal 10% al 40% può ricevere diagnosi di Delirium.

Il Delirium è il più comune disturbo psichiatrico che può insorgere dopo interventi cardiocirurgici, noto infatti dal 1964 come "delirio post-cardiotomico". Ha un'incidenza dal 3% al 72%, a seconda dei percorsi chirurgici utilizzati. È riscontrabile anche dopo eventi acuti gravi.

Tra le cause scatenanti si segnalano: scompensi metabolici, arteriosclerosi, insufficienza aortica, intossicazioni farmacologiche da bar-

biturici, BDZ (specie a breve emivita), TCA, anticolinergici, analgesici, morfina, anticoagulanti, steroidi, statine, tiazidici, eritrocina, claritromicina. Tra i farmaci di specifica competenza cardiologica sono a rischio di indurre Delirium: amiodarone, digossina, propranololo, metoprololo, ace-inibitori, bloccanti dei canali del calcio, bloccanti dei recettori dell'angiotensina II. Tra gli altri fattori di rischio per il Delirium si segnalano: disturbi dell'ansia e della depressione, disturbi di personalità in particolare aggressivi, psicosi e un basso livello culturale.

Terapia del Delirium

Una metanalisi canadese del 2005, confermata anche da numerosi lavori successivi, ha individuato l'Aloperidolo (1 mg × 2 da aumentare nell'arco di qualche giorno), il Risperidone (0,5 mg × 2) e l'Olanzapina (2,5 mg × 2) come i tre farmaci preferibili nel trattamento di questo disturbo.

Disturbi Psicotici e cardiopatia

Tra i più frequenti ed impegnativi Disturbi Psicotici nel paziente cardiopatico vi sono quelli dello spettro schizofrenico, che generalmente presentano un esordio antecedente alla comparsa della cardiopatia.

Criteri diagnostici della Schizofrenia e di altri Disturbi Psicotici secondo il D.S.M. IV T.R.

SCHIZOFRENIA Devono essere presenti almeno 2 dei seguenti sintomi per almeno un mese:

- deliri;
- allucinazioni;
- eloquio disorganizzato;
- comportamento disorganizzato o catatonico;
- sintomi negativi.

Si devono inoltre manifestare:

- disfunzione sociale/lavorativa;
- durata del disturbo per almeno 6 mesi;
- esclusione dei Disturbi Schizoaffettivi;
- esclusione di sostanze e di una condizione medica.

I Sottotipi della Schizofrenia sono i seguenti:

- Paranoide;
- Disorganizzato;

- Catatonico;
- Indifferenziato;
- Residuo.

La Schizofrenia ha una prevalenza, tra gli adulti, dello 0,5-1,5%, con un rischio più alto di malattia per chi vive in città, ove si ha una soglia sociale di tolleranza della malattia più bassa e maggiori difficoltà nel quotidiano. L'esordio clinico è tra i 20 e i 30 anni, spesso con sintomi negativi. I parenti biologici di un malato schizofrenico hanno un rischio di malattia 10 volte superiore.

DISTURBO SCHIZOAFFETTIVO Il disturbo è caratterizzato dalla concomitanza di sintomi affettivi (depressivi e/o maniacali) e sintomi produttivi della Schizofrenia.

DISTURBO DELIRANTE È un disturbo caratterizzato dalla presenza di deliri non bizzarri di tipo: erotomanico, di grandezza, di gelosia, di persecuzione, somatico, misto.

Ha un frequente esordio in età avanzata ed è responsabile dell'1-2% dei ricoveri psichiatrici.

DISTURBO PSICOTICO BREVE Il disturbo è caratterizzato dalla presenza dei sintomi produttivi della Schizofrenia ma con la durata di almeno un giorno e meno di un mese.

Secondo uno dei più autorevoli studi mai condotti, Clinical Antipsychotic Trials Intervention Effectiveness (CATIE), viene confermato che negli schizofrenici i disturbi cardiovascolari sono tre volte superiori rispetto alla popolazione coetanea.

Tra gli schizofrenici, inoltre, il 34% degli uomini ed il 31% delle donne muore per patologia cardiovascolare, con una prospettiva di vita del 20% minore rispetto al cardiopatico non schizofrenico. Le cause più evidenti dell'evoluzione ingravescente della malattia cardiaca in questi pazienti sono anche l'abuso alimentare ed alcolico, il fumo, l'uso di sostanze stupefacenti, la mancanza di compliance, il frequente collasso sociale, la mancanza d'igiene, l'assenza di un aiuto familiare, fattori tipicamente associati alle psicosi. È frequente, inoltre, la comorbilità della schizofrenia con ipertensione, diabete, obesità, alterazioni metaboliche.

Talvolta è oltretutto anche basso il livello di assistenza medica.

Terapia delle Psicosi

La terapia antipsicotica si avvale fondamentalmente dell'utilizzo dei neurolettici, che schematicamente si possono suddividere in tipici e atipici (tabella IV).

Nella tabella V sono riportate le variazioni medie dell'intervallo QTc dal basale nell'utilizzo degli atipici secondo lo studio CATIE.

Rischi cardiologici nella terapia delle Psicosi e principali indicazioni terapeutiche

Secondo la letteratura internazionale le segnalazioni alla prudenza nell'uso dei neurolettici, per gli effetti cardiovascolari, si riferiscono con corale certezza ai tipici e con minore omogeneità di dati agli atipici. In molti studi colpisce come il problema dell'aumento del QTc, oltre la fatidica soglia dei 480-500 ms, sia spesso correlato alla posologia ed alla modalità di somministrazione del farmaco.

In alcuni centri americani, ad esempio, vengono utilizzati dosaggi particolarmente alti: Risperidone 18 mg/die, Olanzapina 40 mg/die, Aloperidolo 10-20 mg somministrato in 30-60 minuti oppure, per la sedazione rapida, 2 mg ev somministrati ogni 2 ore con riscontro di aumento del QTc, comparsa di

Tabella V Variazioni medie dell'intervallo QTc

Aloperidolo	2,5-4 ms
Perfenezina	1,4 ms
Risperidone	0,2 ms
Olanzapina	1,2 ms
Quetiapina	5,9 ms
Ziprasidone	1,3 ms
Tioridazina	8-14 ms
Pimozide	8-14 ms
Sertindolo	8-18 ms

aritmie ventricolari gravi e torsioni di punta. La frequenza di torsioni di punta con gli atipici è dello 0,13-0,21%, causate dal blocco dei canali del potassio. Il più pericoloso in assoluto in tal senso è il Sertindolo, ritirato dal commercio. Il Risperidone può dare un modesto aumento del QTc ma sono molto rare le segnalazioni di aritmie ventricolari.

Il rischio di aumento della mortalità per fenomeni cerebrovascolari nell'anziano utilizzando gli atipici è dello 0,8-1,6%. In tal senso c'è un'indicazione restrittiva all'utilizzo di questi farmaci da parte del Ministero della Sanità.

La sindrome metabolica con aumento ponderale, ipertensione, aumento della glicemia, del colesterolo e dei trigliceridi è un importante fattore di rischio che richiede ovviamente un monitoraggio di tali parametri. La Clozapina e l'Olanzapina, con un'alta affinità per i recettori 5HT₂ ed un antagonismo sugli H₁, determinano un aumento di peso medio del 20% ed anche il rischio di indurre una possibile insulino-resistenza. Il Risperidone può determinare un significativo aumento dei trigliceridi e molto meno del colesterolo. Aripirazolo e Ziprasidone paiono essere neutri rispetto ai parametri metabolici ora considerati.

L'utilizzo della Clozapina richiede una particolare cautela, pur essendo stata confermata da oltre due decenni l'indubbia efficacia antipsicotica del farmaco, spesso unica risorsa dopo il fallimento di altre terapie. È obbligatorio il monitoraggio della crasi ematica, settimanalmente nelle prime 18 settimane, quindi mensilmente, a causa della possibile diminuzione dei neutrofili. Devono essere controllati anche il peso corporeo, la circonferenza addominale, i parametri metabolici e, come per tutti i neurolettici, la prolattina. Utilizzando la Clozapina la comparsa, specie nelle prime 8 settimane di

Tabella IV Classificazione dei neurolettici

Tipici

1. Fenotiazine a bassa potenza
 - Clorpromazina
 - Tioridazina (ritirato dal commercio)
2. Fenotiazine ad alta potenza
 - Flufenazina (anche depot)
 - Perfenezina (anche depot)
 - Pimozide
 - Trifluoperazina
3. Butirofenoni
 - Aloperidolo (anche depot)
 - Droperidolo

Atipici

- Amisulpride
- Aripirazolo
- Clozapina
- Olanzapina
- Paliperidone
- Quetiapina
- Risperidone (anche depot)
- Sertindolo (ritirato dal commercio)
- Ziprasidone

somministrazione, di una sintomatologia simil-influenzale (febbre, algie, dispnea, tachicardia) può indicare l'esordio di una miocardite sub-clinica che ha una frequenza da 1/500 a 1/10.000 dei casi trattati. Negli ultimi 10 anni sono stati segnalati 230 casi nel mondo con 50 decessi. La miocardite può evolvere in una miocardiopatia con il 50% di possibilità di decesso entro 5 anni. Il meccanismo patogenetico è verosimilmente individuato nell'induzione da parte del farmaco all'aumento di citochine con elevazione delle catecolamine e un'infiltrazione eosinofila, IgE mediata, del miocardio con eosinofilia periferica. Sono segnalati casi più rari di miocardite anche con l'uso di Litio, Clorpromazina, Flufenazina, Aloperidolo. I dati relativi a tali eventi non sono però esaustivi e risultano talvolta contraddittori.

Una considerazione conclusiva riguarda la necessità di una continuità terapeutica del paziente cardiopatico dopo le dimissioni dal reparto. Il cardiopatico, infatti, deve spesso accettare nel tempo nuove limitazioni, ridefinire un progetto esistenziale ed operativo, oltre a nuovi ruoli familiari e sociali. Deve anche ge-

stire, talvolta, un'angoscia di morte che diventa ancor più acuta nei momenti di incertezza diagnostica (quale cura? quale intervento chirurgico?). Può diventare, questo, un momento emotivamente difficile anche per il cardiologo, che potrebbe attivare atteggiamenti difensivi di evitamento del malato, oppure fornire informazioni intempestive o contraddittorie.

Diventa quindi di sostanziale importanza, dopo le dimissioni, l'invio del paziente al servizio psichiatrico di zona per la gestione della terapia farmacologica, eventualmente per un sostegno psicologico e, se necessario, assistenziale, interventi generalmente non attuabili in Ospedale.

Infine, si sottolinea che la famiglia deve essere, per il cardiopatico, una risorsa. Il *care giver*, invece, ha spesso comprensibili difficoltà nell'assistere adeguatamente il congiunto, nonostante le indicazioni in merito ricevute dal cardiologo. A volte è lo stesso malato che deve rassicurare i familiari, con un ulteriore sovraccarico di stress.

In questi casi è pertanto utile che, oltre il paziente, sia supportato psicologicamente anche il suo nucleo familiare.

INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO: COME RACCOGLIERE L'ANAMNESI E QUALI ELEMENTI CLINICI RICERCARE/VALORIZZARE

Maurizio Porcu, Marco Corda, Pierpaolo Orrù, Giorgio Giardina, Iliaria Manca, Daniele Pasqualucci
Struttura Complessa di Cardiologia, Azienda Ospedaliera "G. Brotzu", Cagliari

Premessa

Secondo quanto diffuso dal Centro Nazionale Trapianti, negli anni 1992-2009 sono stati effettuati in Italia 5.833 trapianti di cuore, con una media di 324 procedure/anno¹. Il programma nazionale di trapianto cardiaco registra risultati decisamente soddisfacenti, con una sopravvivenza a 1 e 5 anni rispettivamente dell'84% e 75%. Tenendo conto di questi dati, un numero rilevante di pazienti sottoposti a trapianto cardiaco è attualmente in follow-up in tutto il territorio nazionale. La gestione clinica del paziente cardiotrapiantato è generalmente demandata al centro trapiantologico in cui è stato eseguito l'intervento cardiocirurgico. Tuttavia, data la dispersione dei pazienti in zone anche molto distanti dal centro trapiantologico di riferimento, è frequente che il primo intervento, soprattutto in caso d'urgenza, debba essere effettuato da cardiologi che operano in strutture vicine alla residenza del paziente, non necessariamente esperti nella gestione delle problematiche correlate al trapianto cardiaco. È bene ricordare che le attività cliniche legate al trapianto cardiaco comprendono, così come si verifica in generale per tutte le altre discipline trapiantologiche, una serie di competenze multidisciplinari che in gran parte oltrepassano l'abituale bagaglio culturale della singola specialità. Basti pensare che tra le complicanze più frequenti alle quali va incontro il paziente cardiotrapiantato si annoverano le infezioni, le alterazioni del metabolismo glucidico, l'insufficienza renale e le neoplasie², situazioni tutte non gestite abitualmente in prima persona dallo specialista cardiologo. Per tale motivo, nella valutazione in urgenza di problemi clinici acuti che interessano il paziente cardiotrapiantato è indispensabile fare ricorso ad un'analisi clinica generale attenta e completa, in modo da indirizzarsi subito verso le indagini

diagnostiche più opportune e mettere in atto tempestivamente i necessari provvedimenti terapeutici. Un elemento fondamentale da valutare è il tempo intercorso tra la data dell'intervento e l'esordio della nuova problematica. Infatti, la probabilità di comparsa di molte delle più frequenti patologie del post-trapianto è generalmente correlata alla distanza temporale dal trapianto². A questo proposito è opportuno tener presente che lo sviluppo di un'insufficienza acuta del graft è più frequente nella fase immediatamente postoperatoria, mentre il rigetto acuto e le infezioni rappresentano il problema più rilevante nel primo anno, ma nel follow-up a lungo termine cedono il passo alla malattia coronarica, alle neoplasie ed all'insufficienza renale (tabella I). Tuttavia, è sempre bene evitare eccessive generalizzazioni che potrebbero portare a conclusioni intempestive e fuorvianti, ragionando invece caso per caso sulle problematiche del singolo paziente.

L'ipotesi di un rigetto acuto

Il rigetto acuto rappresenta una delle evenienze più frequenti e temibili nel post-trapianto. Si tratta, nella maggior parte dei casi, di un fenomeno cellulo-mediato caratterizzato dalla presenza di un infiltrato miocardico linfocitario e macrofagico più o meno aggressivo, con possibilità, nei casi più gravi, di edema e necrosi miocitaria³. Meno frequente, ma spesso più drammatico, è il cosiddetto rigetto umorale (mediato da anticorpi), che in genere compare precocemente dopo il trapianto e non raramente si accompagna ad un quadro di gravissimo deterioramento emodinamico⁴. La possibilità del rigetto acuto cellulo-mediato è maggiore nel primo anno dopo il trapianto e per tale motivo in questo periodo vengono generalmente utilizzati schemi più aggressivi di immunosoppressione. Inoltre, nel corso del

Tabella 1 Principali cause di morte nel follow-up del trapianto cardiaco

	0-30 giorni (N = 3,531)	31 giorni - 1 anno (N = 3,513)	> 1 anno - 3 anni (N = 2,716)	> 3 anni - 5 anni (N = 2,356)	> 5 anni - 10 anni (N = 5,335)	>10 anni (N = 3,677)
Vasculopatia del Graft	62 (1.8%)	163 (4.6%)	383 (14.1%)	369 (15.7%)	767 (14.4%)	520 (14.1%)
Rigetto acuto	227 (6.4%)	427 (12.2%)	274 (10.1%)	104 (4.4%)	88 (1.6%)	33 (0.9%)
Linfoma	1 (0.0%)	66 (1.9%)	93 (3.4%)	103 (4.4%)	246 (4.6%)	145 (3.9%)
Altre neoplasie	4 (0.1%)	78 (2.2%)	301 (11.1%)	440 (18.7%)	999 (18.7%)	690 (18.8%)
Citomegalovirus	4 (0.1%)	43 (1.2%)	17 (0.6%)	4 (0.2%)	6 (0.1%)	1 (0.0%)
Infezioni non-cmv	458 (13.0%)	1,066 (30.3%)	343 (12.6%)	229 (9.7%)	570 (10.7%)	361 (9.8%)
Insufficienza del graft	1,452 (41.1%)	626 (17.8%)	636 (23.4%)	473 (20.1%)	965 (18.1%)	609 (16.6%)
Tecniche	253 (7.2%)	38 (1.1%)	19 (0.7%)	17 (0.7%)	41 (0.8%)	33 (0.9%)
Altro	209 (5.9%)	303 (8.6%)	272 (10.0%)	220 (9.3%)	531 (10.0%)	364 (9.9%)
Insufficienza multiorgano	451 (12.8%)	386 (11.0%)	135 (5.0%)	122 (5.2%)	369 (6.9%)	293 (8.0%)
Insufficienza renale	23 (0.7%)	34 (1.0%)	43 (1.6%)	86 (3.7%)	309 (5.8%)	308 (8.4%)
Polmonari	150 (4.2%)	137 (3.9%)	105 (3.9%)	112 (4.8%)	218 (4.1%)	165 (4.5%)
Cerebro-vascolari	237 (6.7%)	146 (4.2%)	95 (3.5%)	77 (3.3%)	226 (4.2%)	155 (4.2%)

Da Taylor DO et Al²⁷

primo anno vengono effettuate una serie di biopsie endomiocardiche del ventricolo destro secondo un calendario prefissato, in modo da identificare istologicamente il rigetto acuto nelle fasi precliniche e mettere in atto immediatamente le opportune misure terapeutiche prima che si manifesti una *defaillance* del cuore nuovo. Tuttavia, bisogna tenere conto del fatto che il rigetto può comparire anche nell'intervallo temporale che intercorre tra due biopsie programmate e che, anche dopo il primo anno, quando le biopsie vengono effettuate molto più raramente, è sempre possibile la comparsa di un rigetto. Il rigetto acuto può presentarsi con un'ampia gamma di manifestazioni cliniche, che possono esordire (e progredire) con segni e sintomi sfumati e subdoli, quali febbre, astenia, ipotensione, dispnea da sforzo o a riposo, dolori addominali diffusi o localizzati all'ipocondrio destro, aumento apparentemente non motivato della frequenza cardiaca a riposo. A questo proposito, per interpretare correttamente il dato di una tachicardia si deve ricordare come, a causa della denervazione del cuore nuovo, la maggior parte dei pazienti cardiotrapiantati presenta una frequenza cardiaca a riposo più elevata che, di

norma, è compresa tra 80 e 100 bpm^{5,6}. Un elemento di sospetto è quindi non tanto il valore assoluto della frequenza cardiaca, quanto l'aumento della frequenza cardiaca a riposo rispetto ai valori abituali registrati in precedenza. Meno frequentemente il rigetto acuto può manifestarsi con quadri drammatici, quali edema polmonare acuto, sindrome da bassa portata, shock cardiogeno³. Nel sospetto di un rigetto acuto è fondamentale ottenere tempestivamente diverse informazioni anamnestiche, quali il numero, la frequenza, la distanza dal trapianto di eventuali precedenti episodi di rigetto (anche asintomatici) diagnosticati con la biopsia endomiocardica, così come indagare sulle caratteristiche cliniche d'esordio, se presenti. A questo proposito, le informazioni concernenti i precedenti episodi di rigetto acuto devono includere i dati relativi ai sintomi e ai segni clinici, così come alle eventuali alterazioni ECG (blocchi atrio o intraventricolari transitori, aritmie sopraventricolari e ventricolari, alterazioni della ripolarizzazione) o ecocardiografiche (riduzione della funzione sistolica, alterazioni della funzione diastolica, ispessimento parietale secondario a edema ed infiltrato infiammatorio, comparsa di versamenti peri-

cardici), espressioni di disfunzione elettrica o meccanica più o meno transitoria del graft in corso di rigetto⁷. È importante anche conoscere le modalità di trattamento attuate dal centro di riferimento e la risposta terapeutica ai precedenti episodi. Particolare prudenza deve essere posta nei confronti dei soggetti che presentano una storia di rigetti acuti multipli, tardivi o aggressivi, soprattutto se di grado $\geq 3A$ (o $\geq 2R$, secondo la revisione del 2005 della classificazione del rigetto acuto della International Society for Heart and Lung Transplantation)³. La maggior parte di queste informazioni è quasi sempre ottenibile dal paziente o dai suoi familiari o è disponibile dalla documentazione clinica fornita dal centro di riferimento. In presenza di un qualunque elemento clinico o strumentale che possa orientare verso una diagnosi di rigetto acuto è bene consultare immediatamente il centro trapiantologico responsabile del follow-up o, in alternativa, riferire il paziente al centro di trapianto cardiaco più vicino. È comunque buona norma ricoverare in ambiente cardiologico il paziente con sintomi riferibili a rigetto acuto, sorvegliando in terapia intensiva i casi con iniziale compromissione emodinamica. La tempestività della conferma biptica del rigetto acuto, effettuabile 24 ore su 24 nei centri specializzati, è di assoluta importanza, tenendo conto della possibilità di una rapidissima evoluzione (ore o giorni) verso situazioni di grave deterioramento emodinamico anche nei pazienti che si presentano inizialmente con un quadro sfumato⁷. Non esistono, al momento, test diagnostici strumentali o di laboratorio alternativi alla biopsia endomiocardica che consentano di confermare (o escludere) con certezza l'ipotesi di un rigetto acuto, particolarmente in presenza di segni o sintomi sospetti^{3, 7}. Recenti studi hanno prospettato la possibilità che, in pazienti asintomatici e a basso rischio, nel periodo fra 6 mesi e 5 anni dopo il trapianto la sorveglianza del rigetto acuto possa essere condotta in maniera efficace e sicura con il test Gene Expression Profiling (Allomap) che mediante una determinazione quantitativa dell'espressione genica delle cellule mononucleari del sangue periferico consente di ridurre drasticamente il numero di biopsie endomiocardiche (in media da 3.0 a 0.5 biopsie per anno). Allo stato attuale delle conoscenze tale metodica, pur rappre-

sentando un'interessante prospettiva, non può sostituire di routine la biopsia endomiocardica, particolarmente nei pazienti a breve distanza dal trapianto e con sospetto di rigetto acuto sintomatico^{8, 9}.

Quando e come sospettare una malattia coronarica del cuore trapiantato

Una delle complicanze più frequenti del trapianto cardiaco è la comparsa di un quadro occlusivo coronarico ad andamento spesso evolutivo^{10, 11}. Questo fenomeno, i cui fattori di rischio e la cui fisiopatologia sono ancora in gran parte oscuri, presenta una distribuzione vascolare e caratteristiche strutturali che lo differenziano decisamente dalla classica malattia aterosclerotica delle arterie coronarie del cuore nativo. Orientativamente, la prevalenza delle lesioni coronariche del graft, valutata con sofisticate metodiche che impiegano ultrasuoni intravascolari a livello dei rami coronarici epicardici (IVUS), è stimata nell'ordine del 54% e 78% rispettivamente ad un anno e tre anni dopo il trapianto, anche se le lesioni evidenziabili con la coronarografia possono sottostimare il danno. L'aspetto angiografico coronarico può includere lesioni concentriche o eccentriche focali, brusche interruzioni del circolo coronarico periferico, restringimenti progressivi fusiformi o alterazioni del lume interessanti in modo diffuso la periferia¹². La gravità del quadro angiografico viene attualmente classificata in tre stadi (lieve, moderato e severo) in base all'estensione della malattia ed al grado di ostruzione del tronco comune dell'arteria coronarica sinistra e dei tre rami coronarici principali. È fondamentale sapere che la malattia coronarica del cuore trapiantato non si manifesta generalmente con angina, dal momento che la denervazione chirurgica del cuore nuovo impedisce la possibilità di comparsa del sintomo classico dell'ischemia miocardica^{5, 13}. Per tale motivo, la presentazione clinica può comprendere tutta la gamma degli equivalenti ischemici, come astenia, dispnea da sforzo, insufficienza ventricolare sinistra, lipotimia, sincope, aritmie ventricolari o sopraventricolari, fino alla morte improvvisa inattesa¹³. Al contrario, sebbene siano stati segnalati in letteratura casi sporadici di sintomatologia simil-anginosa in pazienti con malattia coronarica del

graft^{14, 15}, nel cardiotrapiantato la presenza di un dolore toracico dovrebbe orientare in prima battuta verso altre ipotesi cliniche. La comparsa di nuove alterazioni ECG di tipo ischemico, così come il riscontro di quadri ecocardiografici compatibili con danno ischemico del miocardio (alterazioni segmentarie della cinesi ventricolare, disfunzione sistolica e diastolica, assottigliamento ed iperecogenicità delle pareti del ventricolo sinistro, trombosi endoventricolari, insufficienza mitralica) devono immediatamente far sospettare una malattia coronarica del graft¹⁶⁻¹⁸. Come per il rigetto acuto, anche nel caso di una sintomatologia sospetta per malattia coronarica del cuore nuovo è fondamentale ottenere immediatamente la maggior quantità possibile di informazioni anamnestiche, anche contattando il centro di riferimento. In generale, la maggior parte dei centri trapiantologici sottopone i pazienti cardiotrapiantati ad una coronarografia al primo anno, orientando il calendario delle successive coronarografie in base al protocollo adottato o agli elementi clinici (ogni uno-due anni o più precocemente, se necessario)⁷. Dall'esame delle eventuali precedenti coronarografie è possibile valutare la presenza e l'estensione di una malattia coronarica del graft già diagnosticata. In ogni caso, la comparsa di nuovi sintomi interpretabili come possibili equivalenti ischemici o la presenza di quadri ECG o ecocardiografici suggestivi per ischemia miocardica devono far considerare l'opportunità di eseguire (o ripetere) tempestivamente uno studio coronarografico, soprattutto se in presenza di un quadro clinico o strumentale indicativo di instabilità coronarica. Si deve sottolineare come i consueti esami non invasivi che fanno parte della valutazione a step nel paziente non cardiotrapiantato (test da sforzo, ecostress, scintigrafia miocardica) hanno un ruolo decisamente limitato nel follow-up del trapianto cardiaco e non possono, al momento, essere ritenuti alternative affidabili rispetto alla coronarografia. Anche la TC *multislice* delle arterie coronarie non viene considerata, allo stato attuale delle conoscenze, un'opzione complessivamente più affidabile della coronarografia¹². Sebbene l'IVUS consenta una valutazione più accurata della morfologia delle lesioni coronariche del graft, tale tecnica viene riservata nella pratica clinica a protocolli di studio o a situazioni cli-

niche complesse¹². Così come nel caso della gestione del rigetto acuto, qualora la situazione clinica lo consenta è preferibile che lo studio angiografico o eventuali trattamenti farmacologici e di rivascularizzazione miocardica vengano pianificati sotto la supervisione del centro trapiantologico di riferimento.

Come orientarsi nell'ipotesi di un'infezione

Durante tutto il follow-up del cardiotrapiantato l'immunosoppressione rappresenta una terapia indispensabile per evitare il rigetto acuto. Gli schemi immunosoppressivi moderni si avvalgono di farmaci estremamente efficaci, come gli inibitori della calcineurina (ciclosporina e tacrolimus), gli inibitori del segnale di proliferazione cellulare (everolimus), gli inibitori della proliferazione linfocitaria (micofenolato mofetile ed acido micofenolico) e gli steroidi. Fino a pochi anni or sono l'immunosoppressione nel trapianto cardiaco includeva anche l'azatioprina, inibitore della sintesi degli acidi nucleici, farmaco attualmente molto meno utilizzato. Variamente combinati tra loro in protocolli che comunemente prevedono l'associazione di 2 o 3 farmaci, questi schemi garantiscono un'alta copertura dal rischio di rigetto acuto. Dall'altro lato l'immunosoppressione è inevitabilmente causa di una riduzione complessiva delle difese immunitarie, con un rischio di infezioni decisamente superiore a quello di un individuo immunocompetente¹⁹. Particolarmente rilevante è la probabilità che un paziente cardiotrapiantato possa andare incontro ad infezioni (anche opportunistiche) virali, protozoarie o batteriche soprattutto nei periodi in cui l'immunosoppressione è massima, come nel primo periodo postoperatorio o a seguito di trattamenti intensivi per rigetto acuto. La presenza di un diabete mellito aumenta di circa 5 volte il rischio di infezioni nei primi mesi dopo il trapianto²⁰. La febbre, anche nel cardiotrapiantato, rappresenta l'elemento clinico classico in corso di infezione, con le caratteristiche (continua, subcontinua, remittente, intermittente, etc) che accompagnano i diversi agenti patogeni e le loro più frequenti localizzazioni. Tuttavia, la terapia immunosoppressiva può rendere più complessa l'interpretazione di un quadro settico, data la modulazione della risposta infiammatoria in-

dotta da questi farmaci. In corso di immunosoppressione anche l'emocromo può rappresentare un indice fallace di sepsi, data la possibilità di leucopenia (micofenolato e azatioprina) o di leucocitosi (steroidi) causate dai diversi agenti immunosoppressivi. Al contrario, la proteina C-reattiva rappresenta un indice affidabile di sepsi, per quanto aspecifico, anche nel paziente in terapia immunosoppressiva²¹. In presenza di febbre, il cardiotrapiantato deve essere sottoposto ad un'attenta valutazione clinica che tenga in stretta considerazione l'ipotesi di un interessamento infettivo limitato ad uno o più organi od apparati (sistema respiratorio, gastrointestinale, urinario, cutaneo, etc), ma che non trascuri la possibilità di infezioni sistemiche o localizzate in sedi meno frequenti (sottodiaframmatiche, encefaliche o meningee). Sin dalle prime battute, l'identificazione dell'agente etiologico rappresenta un elemento fondamentale nella gestione delle infezioni nel paziente trapiantato. Nel primo mese postoperatorio è più frequente la possibilità di infezioni convenzionali nosocomiali virali, batteriche o fungine, mentre nel periodo successivo diventa maggiore il rischio di infezioni non convenzionali o opportunistiche (citomegalovirus, Epstein-Barr virus, nocardia, aspergillo, tubercolosi, listeria, toxoplasma, etc)¹⁹. Il poter disporre delle informazioni infettivologiche pretrapianto relative sia al donatore che al ricevente, comprese le eventuali vaccinazioni effettuate durante la lista d'attesa, può aiutare a definire meglio la situazione. In tutti i casi di sospetta infezione è fondamentale impostare immediatamente una completa ricerca etiologica dei possibili agenti patogeni su tutti i liquidi biologici o su eventuali secrezioni (espettorato, secrezioni faringee e nasali, sangue, urine, raccolte purulente, etc). Oltre alle culture per gram positivi, gram negativi e miceti, è opportuno effettuare di routine le indagini parassitologiche

e virologiche di base (dosaggio anticorpale IGM e IGG per toxoplasma, citomegalovirus, herpes I e II, test per HIV, markers epatite, replicazione virale per epatite B, C e per citomegalovirus, ricerca dei parassiti nelle feci) ricorrendo, se il laboratorio locale fosse in grado, anche alle colture virali. Particolare attenzione deve essere posta alla possibilità di infezioni da citomegalovirus²², che si manifestano con un ampio *range* di situazioni cliniche, talvolta seriamente aggressive (tabella II). Più rara è invece la possibilità di quadri clinici acuti sostenuti dall'Epstein-Barr virus, che qualche volta possono manifestarsi con situazioni che simulano una mononucleosi. Diversi agenti infettivi (listeria, criptococco, aspergillo, micobatteri, nocardia, etc) possono dar luogo a localizzazioni meningee o encefaliche¹⁹. Mentre le prime possono essere sospettate per la presenza di segni meningei, associati o meno ad alterazioni della coscienza, l'interessamento encefalico può esordire con crisi convulsive generalizzate o focali. Inoltre, nella ricerca etiologica di infezioni respiratorie, ed in particolare nei casi di difficile interpretazione, bisogna sempre aver presente che oltre ai comuni agenti patogeni, l'immunosoppressione espone al rischio di infezioni rare nel soggetto immunocompetente, quali quelle da clamidia, micoplasma, nocardia e legionella. A questo proposito è bene ricordare che le indagini radiologiche possono rapidamente orientare verso un quadro infettivo polmonare. I quadri radiologici di forme interstiziali, sostenute particolarmente da clamidia e micoplasma, possono risultare negativi all'indagine standard, ma sono rapidamente evidenziabili con esame TC. L'ecografia consente inoltre, nella maggior parte dei casi, di localizzare rapidamente raccolte settiche addominali o dei tessuti molli. Nel sospetto di un'infezione è assolutamente sconsigliabile un uso indiscriminato di antibiotici, ma il trattamento antiinfettivo

Tabella II Effetti acuti diretti del citomegalovirus nei pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi

Diffusione virale asintomatica, sieroconversione od entrambe
 Infezione virale acuta: simil-influenzale o simil-mononucleosi (febbre mialgia)
 Leucopenia, trombocitopenia
 Polmonite: tosse non produttiva (infiltrati polmonari interstiziali)
 Infezione dell'organo trapiantato
 Infezione dei tessuti nativi (retina, tratto gastrointestinale, pancreas) o encefaliti

Modificata da Fishman JA¹⁹.

deve essere possibilmente orientato sulla base dei risultati etiologici, riservando ai soli casi più aggressivi una terapia precoce ad ampio spettro e non mirata.

Altre situazioni d'urgenza meno frequenti

Una serie di altre evenienze patologiche può comparire più o meno frequentemente nel follow-up del paziente cardiotrapiantato. L'incidenza di linfomi e di neoplasie solide rappresenta un reale problema nel lungo termine²³. Un'altra frequente complicanza è lo sviluppo di un'insufficienza renale progressiva²⁴. Entrambe tali patologie sono strettamente correlate all'intensità e alla durata dell'immunosoppressione. Nella maggior parte dei casi tali problematiche vengono identificate nel corso degli abituali controlli di routine e la gestione globale è generalmente lasciata ai centri di riferimento. Tuttavia, sia le neoplasie che l'insufficienza renale possono presentarsi (o complicarsi) acutamente, con quadri clinici che necessitano di un rapido inquadramento e di un tempestivo intervento. Una qualunque manifestazione acuta sia di forme neoplastiche (fenomeni compressivi od invasivi, gravi alterazioni del sistema emopoietico, emorragie acute, etc), che dell'insufficienza renale (insufficienza renale acuta, anemizzazione, diselettrolitemie, etc) può rappresentare il primo segno della nuova patologia. In tali situazioni, oltre a mettere in atto i provvedimenti per una gestione immediata della complicanza, è opportuno uno studio approfondito e tempestivo della situazione sottostante, con il supporto degli specialisti competenti. Gli incidenti cerebrovascolari, in prevalenza cardioembolici, rappresentano un'altra evenienza non rara sia nel periodo perioperatorio che nel lungo termine²⁵. Sebbene l'anticoagulazione non sia sistematicamente raccomandata nei pazienti cardiotrapiantati in ritmo sinusale, in presenza di altri fattori di rischio specifici (accertata trombosi endocavitaria, aritmie sopraventricolari, profilassi cardioembolica secondaria, deficit coagulativi, etc) è comunque opportuno ricorrere alla terapia con dicumarolici. Anche l'uso dell'acido acetilsalicilico e delle tienopiridine, sia nella profilassi primaria che secondaria dell'ictus ischemico o della malattia coronarica del graft, è basato su criteri empirici non supportati da dati evidence-based²⁶. L'utiliz-

zo prolungato degli inibitori della calcineurina e degli steroidi può portare a diverse complicazioni. Tra queste è particolarmente frequente lo sviluppo di ipertensione arteriosa, che a 10 anni dall'intervento interessa la quasi totalità dei pazienti cardiotrapiantati²⁷, con possibili crisi ipertensive anche gravi. Sia in cronico che nella gestione delle crisi il trattamento antiipertensivo non si discosta da quello generalmente consigliato nel paziente non trapiantato. Tuttavia, nella terapia a lungo termine il diltiazem potrebbe offrire un qualche vantaggio, dal momento che consente di ridurre i dosaggi della ciclosporina, limitando gli effetti tossici dell'immunosoppressore²⁸. La terapia immunosoppressiva prolungata è anche un fattore favorente lo sviluppo di osteoporosi. Fratture ossee secondarie ad osteoporosi sono state osservate nel 7-40% circa delle diverse casistiche, con una maggiore incidenza nel primo anno postoperatorio, quando è massima la perdita di tessuto osseo^{29, 30}. La sede maggiormente colpita è la colonna lombare, ma non raramente le fratture possono interessare coste, anche ed ossa lunghe. In caso di dolore osteoarticolare acuto o di impotenze funzionali più o meno improvvise si deve tener sempre presente la possibilità di fratture patologiche anche di fronte a quadri non del tutto tipici, ricorrendo alle indagini diagnostiche più appropriate con il conforto di una valutazione specialistica radiologica ed ortopedica. Gli inibitori della calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) e gli steroidi rappresentano un fattore di rischio per lo sviluppo o l'aggravamento del diabete. L'alterazione del metabolismo glucidico interessa a 10 anni il 39% circa dei pazienti cardiotrapiantati, con un'insorgenza di nuovi casi in genere precoce (mediana 32 giorni dopo l'intervento) ed una prevalenza del 28% già nel primo anno postoperatorio^{27, 31}. La gestione a lungo termine ed il trattamento delle eventuali complicanze acute del diabete nel cardiotrapiantato si basano sostanzialmente sui criteri utilizzati nella popolazione generale^{32, 33}. Gli inibitori della calcineurina possono inoltre essere causa di una serie di altre complicanze neurologiche (cefalea, tremori, insonnia, sindromi parkinsoniane, crisi epilettiche, neuropatie centrali e periferiche), ematologiche (anemia, leucopenia, ipereosinofilia, microangiopatia trombotica), gastroenterologiche (nausea, diarrea, ittero colestatico, malattia veno-occlusiva epatica), e di diselettrolitemie (iperkali-

mia, ipomagnesemia ed ipofosfatemia)⁷. Anche l'everolimus, il micofenolato mofetile e l'acido micofenolico possono non raramente essere causa di complicanze ematologiche, neurologiche, gastroenteriche e metaboliche. Infine, lo sviluppo di alterazioni anche gravi del metabolismo dell'acido urico, che riconosce sia fattori iatrogeni (ciclosporina, diuretici) che la frequente comparsa di insufficienza renale, rappresenta in circa il 20% dei pazienti cardiotrapiantati una complicanza del medio-lungo termine³⁴. Nel trattamento cronico e nella gestione delle crisi acute di gotta si utilizzano i farmaci comunemente impiegati nella pratica clinica. Tuttavia, bisogna tener

presente che il paziente cardiotrapiantato mostra una maggior suscettibilità a sviluppare eventi avversi anche gravi sia con i farmaci antiinfiammatori non steroidei (ulcera peptica sanguinante, evoluzione verso la dialisi di una preesistente insufficienza renale), che con la colchicina (neuromiopia) e con l'allupurinolo (pancitopenia, particolarmente nei pazienti in terapia immunosoppressiva con azatioprina). Pertanto, quando ci si trova a gestire pazienti trapiantati è di fondamentale importanza conoscere le possibili complicanze dei farmaci immunosoppressori, inquadrandone correttamente le multiformi espressioni cliniche (tabella III).

Tabella III Principali complicanze dei farmaci immunosoppressori

Inibitori della calcineurina (Ciclosporina, Tacrolimus)

Cardiovascolari: ipertensione, edema

Neurologiche: cefalea, tremori, insonnia, sordità, sindrome parkinsoniana, neuropatia ventrale e periferica, epilessia

Ematologiche: anemia, leucopenia, eosinofilia, microangiopatia trombotica

Dermatologiche: alopecia, irsutismo, iperplasia gengivale

Gastroenteriche: nausea, diarrea, steatosi epatica, ittero colestatico, gastroenterocolite eosinofila, atrofie dei villi, allergie alimentari, malattia veno-occlusiva epatica

Endocrinologiche/metaboliche: ipofosfatemia, ipomagnesemia, iperglicemia, iperkalemia, iperlipemia

Renali: disfunzione renale/nefropatia

Inibitori del segnale di proliferazione cellulare (Everolimus)

Cardiovascolari: edema, ipertensione

Neurologiche: cefalea, encefalopatia progressiva multifocale, neuropatia ottica

Ematologiche: anemia, trombocitopenia, microangiopatia trombotica, trombosi venose

Respiratorie: dispnea, tossicità polmonare, polmonite interstiziale, proteinasi alveolare, emorragie alveolari

Endocrinologiche e metaboliche: ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia

Dermatologiche: dermatite facciale acneiforme, rash ulcerativi, collagenosi perforante, alterazioni di cicatrizzazione e descelenze di ferita, vasculite leucocitoclastica

Muscoloscheletriche: linfedema delle estremità (bilaterale o unilaterale), angioedema linguale

Gastroenteriche: diarrea, nausea, vomito, malattia ulcerativa gastroduodenale, epatotossicità

Genitourinarie: infezioni, infertilità (oligospermia)

Inibitori della proliferazione linfocitaria (Micofenolato mofetile, Acido Micofenolico)

Infettive: herpes simplex virus, cytomegalovirus

Gastroenteriche: nausea, stipsi, diarrea, vomito, dispepsia, distensione e dolore addominale, esofagite

Metaboliche e nutrizionali: iperglicemia, ipercolesterolemia, gotta

Cardiovascolari: ipertensione, edema periferico

Ematologiche: leucopenia, trombocitopenia

Neurologiche: cefalea, tremori

Respiratorie: dispnea, infezioni del tratto respiratorio, tosse

Renali: aumento della BUN e della creatinina

Dermatologiche: rash cutanei

Corticosteroidi

Gastroenteriche: ulcera peptica, esofagite, pancreatite

Neuromuscolari e scheletriche: osteoporosi, fratture patologiche, perdita di massa muscolare, miopatie

Sistema nervoso centrale: instabilità emotiva, cefalea

Dermatologiche: fragilità cutanea, alterata cicatrizzazione

Endocrinologiche e metaboliche: diabete mellito iperlipidemia, ritenzione di fluidi, alterazioni della crescita nei bambini, soppressione surrenalica, alterazioni ipofisarie, irregolarità mestruali

Oftalmiche: glaucoma, cataratta

Modificata da *ISHLT 2010 Guidelines for the care of heart transplant recipients*⁷.

Conclusioni

La crescente epidemiologia del trapianto cardiaco rende ormai indispensabile che anche il cardiologo non esperto di trapianto acquisisca un livello di conoscenza sufficiente ad inquadrare, quanto meno per grandi linee, le multiformi problematiche del paziente cardiotrapiantato. Nell'urgenza, ed in particolare quando questa non possa essere direttamente gestita dal centro trapiantologico di riferimento, il cardiologo clinico può essere chiamato a gestire situazioni cliniche complesse, che necessitano di un orientamento corretto e tempestivo, sia in fase diagnostica che di trattamento. Uno stretto collegamento con le figure responsabili del follow-up, il coinvolgimento di eventuali altri specialisti necessari a gestire meglio i singoli problemi e, in particolare, il ritorno ad una medicina clinica ragionata che superi il confine

strettamente "cardiologico" del problema, rappresentano gli elementi indispensabili per una corretta gestione dell'urgenza nel paziente cardiotrapiantato.

Ringraziamenti

Gli Autori desiderano ringraziare per il loro impegno e la loro fondamentale collaborazione le Coordinatrici Infermieristiche, Cristiana Carreda e Virginia Boi, Suor Regina Sanna e tutti gli infermieri del Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare dell'Azienda Ospedaliera "G. Brotzu" di Cagliari quotidianamente impegnati nella gestione dei pazienti cardiotrapiantati.

Un particolare ringraziamento al Dott. Antonello Gavazzi, Direttore della Struttura Complessa di Cardiologia degli Ospedali Riuniti di Bergamo, per la revisione critica del manoscritto.

BIBLIOGRAFIA

1. www.trapianti.salute.gov.it/cnt/comunicato/report_2009.pdf
2. The International Society for Heart and Lung Transplantation. Overall heart and adult heart transplantation statistics 2009. www.isHLT.org/
3. STEWART S, WINTERS GL, FISHEIN MC et Al: Revision of the 1990 Working Formulation for the Standardization of Nomenclature in the Diagnosis of Heart Rejection. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1710-1720
4. MICHAELS PJ, ESPEJO ML, KOBASHIGAWA J et Al: Humoral Rejection in Cardiac Transplantation: Risk Factors, Hemodynamic Consequences and Relationship to Transplant Coronary Artery Disease. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:58-69
5. HUNT SA: Current Status of Cardiac Transplantation. *JAMA* 1998;280:1692-1698
6. ENGEL F, EBERFUHUR P, SCHIEPEL S et Al: Effects of sympathetic reinnervation on cardiac performance after heart transplantation. *N Engl J Med* 2001;345:731-738
7. ISHLT TASK FORCE: The International Society of Heart and Lung Transplantation 2010 Guidelines for the care of heart transplant recipients. <http://www.jhltonline.org>
8. DENG MC, EISEN HJ, MEHRA MR et Al: Noninvasive discrimination of rejection in cardiac allograft recipients using gene expression profiling. *Am J Transplant* 2006;6:150-160
9. PHAM MX, TEUTEBERG JJ, KFOURY AG et Al: Gene-expression profiling for rejection surveillance after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 2010;362:1890-1900
10. ESTEP JD, SHAH DJ, NAGUEH SF et Al: The Role of Multimodality Cardiac Imaging in the Transplanted Heart. *J Am Coll Cardiol Img* 2009;2:1126-1140
11. URETSKY BF, MURALI S, REDDY S et Al: Development of coronary artery disease in cardiac transplant patients receiving immunosuppressive therapy with cyclosporine and prednisone. *Circulation* 1987;76:827-834
12. AVERY RK: Cardiac-allograft vasculopathy. *N Engl J Med* 2003;349:829-830
13. MEHRA MR, CRESPO-LEIRO MG, DIPCHAND A et Al: ISHLT Consensus statement. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy - 2010. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:717-727
14. SYEDA B, ROEDLER S, SCHUKRO C et Al: Transplant coronary artery disease: incidence, progression and interventional revascularization. *Int J Cardiol* 2005;104:269-274
15. PAGE GJC, SEGOVIA CUBERO J, PULPÓN LAA et Al: Angina de pecho en el paciente con trasplante cardíaco: una evidencia de reinervación. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:799-780
16. FAZIO G, SUTERA L, VERNUCCIO D et Al: Symptomatic acute myocardial infarction in a patient bearer of heart transplantation following ischemic heart disease. *Int J Card* 2008;124:233-236

17. CILIBERTO GR, RUFFINI L, MANGIAVACCHI M et Al: Resting echocardiography and quantitative dipyridamole technetium-99m sestamibi tomography in the identification of cardiac allograft vasculopathy and the prediction of long-term prognosis after heart transplantation. *Eur Heart J* 2001;22:964-971
18. DE CHIARA B, ROUBINA E, FRIGERIO M, PARODI O: Tecniche di imaging a confronto nella valutazione del paziente cardiopiantato. *Ital Heart J Suppl* 2005;6:561-568
19. FISHMAN JA, RUBIN RH: Infection in organ-transplanted recipients. *N Engl J Med* 1998;338:1741-1751
20. MARELLI S, LAKS H, PATEL B et Al: Heart transplantation in patients with diabetes mellitus in the current era. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:1091-1097
21. Evidence-based Medicine Guidelines. Wiley, 200:35
22. PREIKSAITIS JK, BRENNAN DC, FISHMAN J, ALLEN U: Canadian Society of transplantation consensus workshop on cytomegalovirus management in solid organ transplantation final report. *Am J Transplant* 2005;5:218-227
23. CRESPO-LEIRO MG, PULPÓN LAA, ARIZÓN ML et Al: Influence of Induction Therapy, Immunosuppressive Regimen and Anti-viral Prophylaxis on Development of Lymphomas After Heart Transplantation: Data From the Spanish Post-Heart Transplant Tumour Registry. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:1105-1109
24. JOKINEN JJ, TIKKANEN J, KUKKONEN S et Al: Natural course and risk factors for impaired renal function during the first year after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:633-640
25. JARQUIN-VALDIVIA AA, WIJDICKS EFM, MCGREGOR C: Neurologic complications following heart transplantation in the modern era: decreased incidence, but postoperative stroke remains prevalent. *Transplantation Proceedings* 1999;31:2161-2162
26. LINDELFELD JA, PAGE RL, ZOLTY R et Al: Drug therapy in heart transplant recipient. Part III: common medical problems. *Circulation* 2005;111:113-117
27. TAYLOR DO, STEHLIK J, EDWARDS LB et Al: Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Heart Transplant Report - 2009. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:1007-1022
28. SCHROEDER JS, GAO SZ, ALDERMAN EL et Al: A preliminary study of diltiazem in the prevention of coronary artery disease in heart transplant recipients. *N Engl J Med* 1993;328:164-170
29. BIA M: Evaluation and management of bone disease and fractures post transplant. *Transplant Rev* 2008;22:52-61
30. LUACES M, CRESPO LEIRO MG, PANIAGUA MARTIN MJ et Al: Bone fractures after cardiac transplantation. *Transplant Proceedings* 2007;39:2393-2396
31. MARCHETTI P: New-Onset Diabetes After Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:S194-201
32. DAVIDSON J, WILKINSON A, DANTAL J et Al: New-onset diabetes after transplantation: 2003 International Consensus Guidelines. *Transplantation* 2003;75(suppl):SS3-24
33. AACE DIABETES MELLITUS CLINICAL PRACTICE GUIDELINES TASK FORCE: American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Management of Diabetes Mellitus. *Endocr Pract* 2007;13(Suppl 1):3-68
34. WLUKA EW, RYAN PFJ, MILLER AM et Al: Post-cardiac transplantation gout: incidence of therapeutic complications. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:951-956

SE UN TRAPIANTATO DI CUORE ARRIVA IN PRONTO SOCCORSO: SINDROME CORONARICA ACUTA

Andrea Garascia, Claudia Vittori, Rosanna Lauciello, Alessandro Verde, Francesca Macera, Grazia Foti, Gabriella Masciocco, Fabio Turazza, Maria Frigerio

Cardiologia II, Insufficienza cardiaca e Trapianto.

Dipartimento Cardiovascolare "A. De Gasperis", Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda-Milano

Il trapianto cardiaco è considerato tutt'oggi la migliore opzione terapeutica per i pazienti con scompenso cardiaco refrattario. L'esperienza clinica ed i progressi nel campo delle terapie immunosoppressive hanno permesso di incrementare la sopravvivenza del paziente cardiotrapiantato, che attualmente si attesta intorno all'80% ad 1 anno e, in molti centri, supera il 50% a 10 anni¹.

Dato il numero limitato di centri dedicati e il numero crescente di pazienti appartenenti a questa popolazione particolare, sarà sempre più frequente registrare accessi ospedalieri di questi malati anche in centri minori o non dedicati. Una delle principali cause di morbilità e mortalità a medio e lungo termine dopo trapianto di cuore è rappresentata dalla malattia coronarica del cuore trapiantato, nota anche come vasculopatia del graft. Si stima infatti che solo nel primo anno post trapianto essa possa essere causa del 25% dei decessi e che dopo 5 anni dal trapianto almeno il 50% dei trapiantati mostri un qualche grado di malattia².

Sindrome coronarica acuta: presentazione clinica

Anche in corso di infarto miocardico acuto la sintomatologia dei pazienti trapiantati di cuore può essere totalmente aspecifica e vaga. Tale condizione può essere giustificata dalla mancanza di innervazione del cuore trapiantato che rende conto dell'assenza di angor anche in presenza di documentazione angiografica di severa ateromasia coronarica. L'angina da sforzo a distanza dal trapianto è tuttavia possibile, anche se rara, e può essere spiegata da una parziale reinnervazione del graft (documentata nel 10-30% a seconda degli studi)^{3,4}; quando compare è un sintomo molto specifico per la presenza di coronaropatia del graft.

La presentazione clinica più frequente in cor-

so di infarto miocardico acuto (IMA) è comunque rappresentata da sintomi o segni clinici da ridotta performance sistolica o da complicanze meccaniche (rottura di muscolo papillare e conseguente rigurgito valvolare mitralico, fissurazione del setto interventricolare o della parete libera del ventricolo sinistro), da aritmie ventricolari o da morte improvvisa⁵; quando il paziente riferisce dolore precordiale questo è più spesso di tipo pericarditico (il pericardio mantiene la sua innervazione). Quale che sia la presentazione clinica in pronto soccorso nei pazienti trapiantati è sempre necessario considerare, oltre alla malattia coronarica, l'opportunità di altre complicanze del cuore trapiantato come un rigetto severo, acuto, anche a presentazione tardiva. A tal fine risulta fondamentale l'esecuzione di un elettrocardiogramma e di un ecocardiogramma: entrambi questi esami sono utili per discriminare tra le varie ipotesi diagnostiche possibili.

In caso di sindrome coronarica acuta con presentazione ad ST sopraslivellato l'atteggiamento clinico è identico a quello del paziente con IMA e malattia aterosclerotica e comprende tutte le misure terapeutiche note per il trattamento dell'infarto acuto, compreso l'avvio precoce verso una sala di emodinamica per una coronarografia diagnostica/terapeutica. Molto più frequentemente però, i cardio-trapiantati mostreranno un ST sottoslivellato, o spesso un elettrocardiogramma del tutto normale. Anche in questi pazienti, con tempistiche del tutto differenti, sarà la coronarografia a chiarire i dubbi sull'origine dei sintomi di presentazione del paziente.

Quadro coronarografico: la coronaropatia del graft

Le lesioni dell'albero coronarico dei cuori trapiantati differiscono dalla classica malattia aterosclerotica per distribuzione topografica, caratteristiche anatomopatologiche ed eziologia.

Tabella 1 Classificazione della coronaropatia del graft⁶

TIPO A	Lesioni focali, eccentriche o tubulari, localizzate nelle porzioni prossimali e medie dei vasi coronarici principali, simili come aspetto e distribuzione alle lesioni osservate nei pazienti con malattia coronarica aterosclerotica usuale
TIPO B – tipo B1 – tipo B2	Restringimenti diffusi concentrici con inizio nella porzione medio-distale Normale diametro prossimale, con improvviso restringimento distale concentrico e obliterazione Normale diametro prossimale con riduzione graduale del calibro e minimo lume residuo distale
TIPO C	Malattia diffusa irregolare con perdita totale dei vasi minori

La vasculopatia del graft, che può avere presentazioni assai differenti, è stata studiata e classificata già nel 1988 da Gao et Al⁶ (tabella I). Le lesioni di tipo A sono quelle che si avvicinano di più, per l'aspetto e per la loro focalità, alle lesioni che si ritrovano normalmente nella malattia aterosclerotica. Dal punto di vista anatomopatologico la coronaropatia del graft risulta essere provocata da una iperplasia intimale concentrica e diffusa associata a proliferazione della tonaca muscolare liscia. Questo rende ragione del fatto che la maggior parte delle lesioni riscontrate sull'albero coronarico del cuore trapiantato risultano essere prevalentemente di tipo B e tipo C.

Molto spesso i diversi tipi di coronaropatia coesistono nello stesso paziente ed è molto diffi-

cile distinguere la prevalenza dell'uno o dell'altro. Confrontando i dati angiografici con i reperti anatomico-patologici, risulta che le lesioni di tipo B, nelle quali prevale la proliferazione intimale e muscolare liscia, contengono raramente infiltrati lipidici, a differenza delle lesioni di tipo A, che sono del tutto simili all'aspetto delle placche aterosclerotiche "classiche", ricche di lipidi e macrofagi. Inoltre, la presenza di ispessimento intimale, pur se lieve, è riconoscibile anche nei segmenti coronarici definiti "angiograficamente indenni"⁷. Tale dato sottolinea come alla base di questa malattia sussistano meccanismi patologici del tutto differenti rispetto ai cuori normali. La risposta a stimoli immunologici e a stimoli non immunologici e di conseguenza la persistenza di uno stato infiammato-

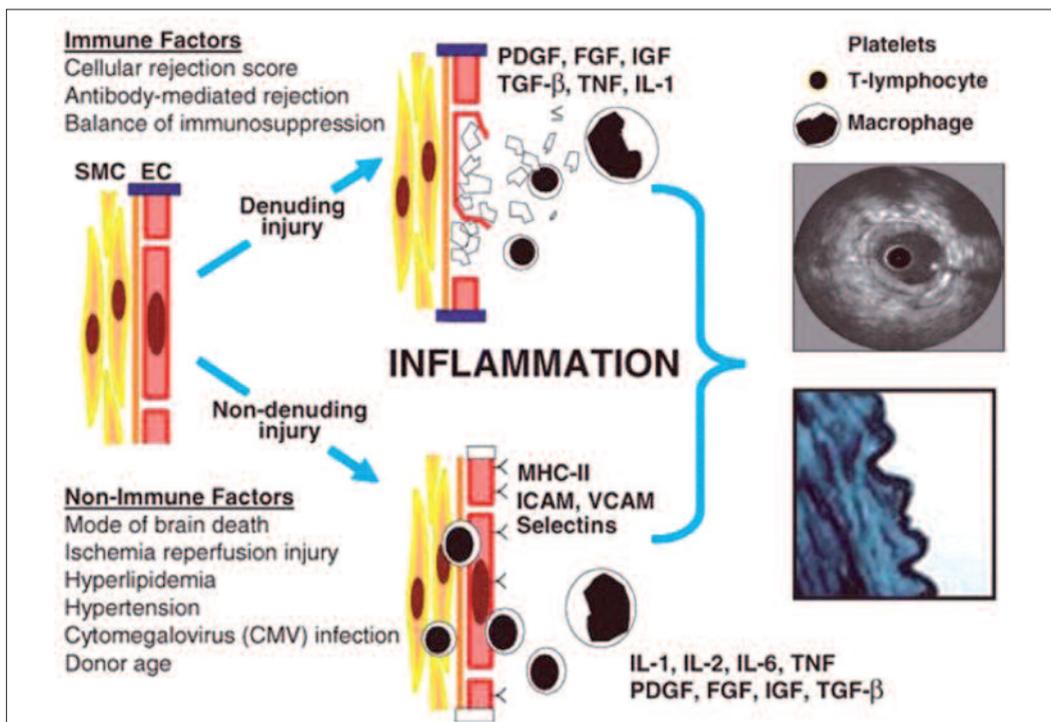


Figura 1 Eziologia della coronaropatia del graft²⁰

rio a livello endoteliale, facilita la proliferazione cellulare con progressiva obliterazione del lume dei vasi coronarici. I fattori chiamati in causa come "favorenti" la coronaropatia del graft vengono riassunti nella figura 1. Non è ancora chiaro quale sia il ruolo reale dei fattori di rischio legati al donatore nello sviluppo della coronaropatia. In particolare se da un lato il sesso maschile del donatore, la sua età (> 60 aa) e l'anamnesi positiva per ipertensione arteriosa sembrano essere fattori predisponenti alla malattia nel ricevente, dall'altro la progressione della malattia coronarica del graft sembra essere indipendente dalla presenza o meno di lesioni coronariche preesistenti nell'organo trapiantato⁶⁻⁸.

Diagnosi: coronarografia e non solo

Per le caratteristiche sopraelencate, sebbene la coronarografia rappresenti ancora l'esame di scelta per lo studio della coronaropatia del graft, è chiaro come questa tecnica possa sottostimare la reale entità delle lesioni soprattutto quando ad essere coinvolti sono i rami periferici dell'albero coronarico. Infatti l'ispessimento della parete del vaso si verifica molto prima della riduzione del lume⁹ e di conseguenza una coronarografia di un paziente con una malattia distribuita in modo uniforme, può apparire normale. Da qui la necessità di sviluppare nuove tecniche che possano evidenziare meglio le lesioni a carico della parete vasale. In questo contesto si è inserita negli ultimi anni l'ecografia intracoronarica (IVUS) che permette la visualizzazione, attraverso una sonda intracoronarica, sia della parete che del lume vasale permettendo un migliore inquadramento della patologia. È possibile infatti avere una stima precisa della proliferazione miointimale che è stato dimostrato essere correlata al maggior rischio di eventi avversi nel follow-up. In particolare il gruppo di Stanford⁹ ha individuato un cut off di 0,3 mm oltre il quale la proliferazione miointimale si associa ad un aumento della mortalità e di eventi cardiaci nel follow-up, indipendentemente dalla presenza di lesioni riconosciute alla coronarografia di routine.

Anche l'IVUS ha però dei limiti: l'inserimento della sonda nelle coronarie può facilitarne lo spasmo, inoltre per le dimensioni della sonda è possibile esplorare solo i tratti prossimali e medi delle coronarie tralasciando dunque i vasi periferici.

Trattamento

Non esistono ad oggi in letteratura casistiche numerose che riportino chiaramente quale sia l'andamento su lungo periodo dei pazienti trapiantati con malattia coronarica sottoposti a rivascolarizzazione mediante PTCA e/o per via chirurgica. In condizioni di criticità, per sindrome coronarica acuta o per severa depressione di funzione del graft, ma anche semplicemente in presenza di lesioni coronariche passibili di trattamento, è buona pratica clinica scegliere la tecnica più favorevole per ripristinare per quanto possibile un circolo coronarico adeguato. Esistono numerose evidenze del beneficio apportato a breve termine dalla rivascolarizzazione del graft mediante angioplastica coronarica¹⁰⁻¹². Tuttavia, proprio a causa dei meccanismi immunologici che sottendono alla coronaropatia del cuore trapiantato, non è chiaro se i pazienti mantengano rilevanti benefici a lungo termine. È esperienza comune di ogni centro che si occupi di questi pazienti, di osservare recidive di malattia o progressione di malattia omose-de anche in tratti di vaso già rivascolarizzati. In questa ottica sia l'intervento di by-pass che quello di PTCA percutanea hanno mostrato notevoli limiti in questa popolazione particolare. Non infrequente è infatti il riscontro di occlusione di graft soprattutto venosi e allo stesso tempo l'evidenza di restenosi intrastent o progressione di malattia in altri distretti¹³⁻¹⁵. È evidente quindi che il trattamento di questa particolare patologia coronarica debba necessariamente includere altri fronti terapeutici volti ad eliminare o quantomeno contenere gli elementi favorenti la progressione di malattia. I nuovi farmaci immunosoppressori, gli inibitori di m-TOR fra tutti, sembrano giocare un ruolo determinante nell'inibizione della proliferazione cellulare e di conseguenza nel prevenire e ridurre la velocità di progressione di malattia^{16,17}. Non a caso è stato dimostrato come gli stent metallici medicati con farmaci antiproliferativi, spesso proprio con inibitori m-TOR, siano soggetti a fenomeni di restenosi in misura minore rispetto ai normali stent metallici¹⁸. Tali farmaci possono inoltre essere inseriti tra l'abituale terapia immunosoppressiva effettuata quotidianamente da questi pazienti.

Esperienza del nostro centro

Nella nostra esperienza, su 871 trapianti cardiaci effettuati dal novembre 1985 a novembre 2009, 70 pazienti sono stati sottoposti a PTCA per la presenza di almeno una lesione critica con un totale di 135 lesioni trattate. L'indicazione a PTCA è stata coronaropatia del graft asintomatica in progressione in 44 casi (63%), angina o dispnea in 12 (17%), sindrome coronaria acuta in 14 (20%). Sono state effettuate

procedure mediante angioplastica semplice in 14 lesioni (10,3%), applicazione di stent metallici (BMS) in 36 lesioni (26,6%) e applicazione di stent medicati (DES) in 84 lesioni (62,2%). La percentuale di successo immediato è stata del 96%. La percentuale di restenosi delle lesioni trattate mediante DES è stata del 16% rispetto al 38% delle lesioni trattate con BMS. Durante il follow up dopo PTCA (media di $45,2 \pm 41,7$ mesi) si sono verificate 27 morti (19 per causa cardiaca) e 1 re-trapianto¹⁹.

BIBLIOGRAFIA

- MARSHALL I HERTZ et Al: Scientific Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28:989-1049
- COSTANZO M, NAFTEL D, PRITZKER M et Al: Heart transplant coronary artery disease detected by coronary angiography: a multiinstitutional study of preoperative donor and recipient risk factor. *J Heart Lung Transplant* 1998;17: 744-753
- BENGEL FM, UEBERFUHR P, HESSE T et Al: Clinical determinants of ventricular sympathetic reinnervation after orthotopic heart transplantation. *Circulation* 2002;106:831-835
- BENGEL FM, UEBERFUHR P, SCHIEPEL N et Al: Effect of sympathetic reinnervation on cardiac performance after heart transplantation. *N Engl J Med* 2001;345:731-738
- GAO SZ, SCHROEDER JS, HUNT SA et Al: Acute myocardial infarction in cardiac transplant recipients. *Am J Cardiol* 1989;64:1093-1097
- GAO S, ALDERMAN L, SCHROEDER J et Al: Accelerated coronary vascular disease in heart transplant patient: coronary arteriographic findings. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:334-340
- JOHNSON D, ALDERMAN E, SCHROEDER J et Al: Transplant coronary artery disease: histopathologic correlations with angiographic morphology. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:449-457
- WEIS M, SCHEIDT W: Cardiac allograft vasculopathy: a review. *Circulation* 1997;16:96:2069-2077
- SCHOENHAGEN P, ZIADA KM, VINCE DG et Al: Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of "dilated" versus "obstructive" coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:297-306
- PATEL VS, RADOVANCEVIC B, SPRINGER W et Al: Revascularization procedures in patients with transplant coronary artery disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:895-901
- ARANDA JM, PAULY DF, KERENSKY RA et Al: Percutaneous coronary intervention versus medical therapy for coronary allograft vasculopathy. One center's experience. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:860-866
- DOSHI AA, ROGERS J, KERN MJ et Al: Effectiveness of percutaneous coronary intervention in cardiac allograft vasculopathy. *Am J Cardiol* 2004;93:90-92
- SIMPSON L, LEE EK et Al: Long-term results of angioplasty vs stenting in cardiac transplant recipients with allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1211-1217
- BADER FM, KFOURY AG et Al: Percutaneous coronary interventions with stents in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:298-301
- BHAMA JK, NGUYEN DQ et Al: Surgical revascularization for cardiac allograft vasculopathy: is it still an option? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137:1488-1492
- EISEN HJ, TUZCU EM, DORENT R et Al: Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac transplant recipients. *N Engl J Med* 2003;349:847-858
- KEOGH A, RICHARDSON M, RUYGROK P et Al: Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years. A randomized clinical trial. *Circulation* 2004;110:10-16
- NFOR T, ANSAARIE I et Al: Comparing long-term outcomes between drug-eluting and bare-metal stents in the treatment of cardiac allograft vasculopathy. *Catheterization Cardiovasc Interv* 2009;74:543-549
- COLOMBO P, BRUSCHI G et Al: Percutaneous coronary interventions in cardiac allograft vasculopathy: A single-center experience. *Transplantation Proceedings* 2010;42:1286-1290
- MEHRA MR: Contemporary concepts in prevention and treatment of cardiac allograft vasculopathy. *Am J Transplant* 2006;6:1248-1256

BRADI- E TACHIRITMIE DOPO TRAPIANTO CARDIACO

Francesco Tona, Elena Osto

Clinica Cardiologica-Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari; Università degli Studi di Padova

Introduzione

Il trapianto cardiaco è un'efficace alternativa terapeutica per pazienti, accuratamente selezionati, con grave cardiopatia allo stadio finale e refrattaria a qualsiasi terapia medica per quanto intensiva e per la quale non si pongono altre alternative convenzionali di tipo chirurgico o comunque interventistico. La sopravvivenza ha raggiunto nelle casistiche migliori il 90% ad 1 anno ed il 75% a 5 anni. In genere la capacità funzionale migliora molto, dopo il trapianto. Più del 75% dei trapiantati riprende l'attività lavorativa che aveva prima della malattia. Il trapianto cardiaco è frequentemente complicato dalla comparsa di aritmie. Il trapianto modifica l'incidenza, l'eziologia ed il rischio sia delle bradi- che delle tachiaritmie rispetto ai soggetti non trapiantati.

L'elettrocardiogramma del paziente cardiotrapiantato

Per potere bene interpretare le aritmie dopo trapianto cardiaco bisogna conoscere l'elettrocardiogramma normale del paziente cardiotrapiantato. Generalmente, dopo trapianto cardiaco, le onde P dell'attività atriale ed i complessi QRS hanno una frequenza vicina a 100/min. Nel caso il trapianto venga eseguito con tecnica biatriale, la depolarizzazione della porzione atriale del ricevente della cuffia atriale destra è visibile come una seconda onda P dell'elettrocardiogramma. Nei trapianti eseguiti più di recente questo reperto non è più evidenziabile per l'applicazione nella grande maggioranza dei casi di una tecnica bicavale, per cui l'atrio destro è nella sua interezza del donatore. La tachicardia sinusale è presente in più della metà dei pazienti, ma sembra non abbia implicazioni prognostiche negative, se la frequenza cardiaca non è superiore a 130/min in condizioni di riposo^{1,3}. Il blocco di branca de-

stra è presente in più dei due terzi dei pazienti^{3,5}. La presenza del blocco di branca destra è stata attribuita all'eventuale rotazione del cuore o alla presenza di una disfunzione ventricolare destra⁴. Un blocco di branca destra che progredisce nel tempo si associa ad una aumentata mortalità^{5,6}.

Possibili meccanismi delle aritmie dopo trapianto cardiaco

Fattori chirurgici

Il trapianto cardiaco ortotopico consiste nella cardiectomia del cuore malato e la sostituzione con il cuore del donatore nella stessa posizione di quello rimosso (ortotopico). Esistono due tecniche chirurgiche: l'anastomosi biatriale e quella bicavale. Entrambe le tecniche causano la completa denervazione del cuore, un potenziale danno chirurgico e/o ischemico del nodo seno-atriale ed una dilatazione di uno o di entrambi gli atri; queste ultime condizioni possono dare origine o peggiorare aritmie.

Modificazioni autonome

Il cuore trapiantato è denervato e ciò porta ad una perdita della regolazione da parte del sistema autonomo. All'assenza dell'innervazione parasimpatica consegue una perdita della fisiologica soppressione dell'automatismo del nodo seno-atriale in condizioni basali con un aumento della frequenza cardiaca a riposo e della modulazione della frequenza stessa^{1,3}. Per la stessa ragione viene a mancare anche l'efficacia della somministrazione della digossina e dell'atropina. Nello stesso tempo la perdita dell'innervazione simpatica porta ad una perdita del fisiologico aumento della frequenza cardiaca durante esercizio fisico⁷.

Il cuore trapiantato va incontro ad una parziale reinnervazione simpatica. Tale reinnervazione sembrerebbe essere un processo non

uniforme ed associato a differenze nella distribuzione del flusso coronarico durante l'attivazione simpatica⁸. Questa eterogenea reinnervazione potrebbe essere la causa di un'aumentata incidenza di aritmie durante ischemia o nel corso di un infarto miocardico acuto.

La presenza di una reinnervazione parasimpatica è controversa. La documentazione di sincope vaso-vagali e la fisiologica risposta a manovre di stimolazione del vago dimostrerebbero che, almeno in alcuni trapiantati, si verifica una reinnervazione di tipo parasimpatico^{9,10}.

Rigetto acuto

Il rigetto acuto si verifica in circa la metà dei pazienti trapiantati nel primo anno dopo il trapianto. Il rigetto può essere causa di aritmie anche dopo anni dall'intervento, tuttavia gli episodi più gravi si registrano nel primo anno di follow-up. La diagnosi di rigetto viene posta mediante la biopsia endomiocardica. La biopsia viene eseguita di routine dopo il trapianto, nella maggioranza dei centri trapianto, nel primo anno. Negli anni successivi la biopsia viene eseguita soltanto nell'ambito di un sospetto clinico di rigetto acuto. Tra i segni di rigetto vi è anche la comparsa di aritmie.

Il rigetto acuto può coinvolgere il sistema di conduzione ed essere temporaneamente causa di bradiaritmie e tachiaritmie^{11,12}. In corso di rigetto acuto le aritmie possono essere secondarie alla presenza di anomalie delle proprietà elettrofisiologiche del miocardio "infiammato", alla dilatazione delle camere ventricolari, ad una depressa funzione di pompa ed alle aumentate pressioni di riempimento.

Bradiaritmie

Le bradiaritmie, in particolare la bradicardia sinusale, sono state studiate in modo approfondito. Le bradiaritmie in prossimità dell'intervento chirurgico sono frequenti e si risolvono facilmente e spontaneamente in breve tempo. L'incidenza, l'eziologia ed il trattamento della bradicardia sinusale e delle altre bradiaritmie sono riassunte in tabella I.

Bradicardia sinusale e blocco atrioventricolare

Le bradiaritmie si verificano in più della metà dei cardiotrapiantati. La maggioranza è dovuta a disfunzione del nodo del seno o a blocco atrio-

ventricolare. La disfunzione del nodo del seno riconosce molteplici cause. La tecnica di trapianto ha sicuramente la sua importanza, essendo quella biatriale più frequentemente associata a questo tipo di aritmie. La terapia con amiodarone precedente al trapianto, anomalie dell'arteria del nodo del seno, tempi di ischemia prolungati e la presenza di rigetto acuto sono certamente causa anch'esse di disfunzione del nodo del seno, anche se meno frequentemente rispetto alla tecnica chirurgica utilizzata^{13,14}.

La disfunzione del nodo atrioventricolare riconosce molto probabilmente le stesse cause della disfunzione seno-atriale. Il blocco atrioventricolare di III grado si associa più comunemente alla presenza di rigetto acuto e procedure invasive quali la biopsia endomiocardica e la coronarografia/IVUS^{11,15}. Anche il blocco atrioventricolare di I grado, specialmente se in presenza di tachiaritmie atriali si associa a rigetto¹⁵.

Le bradiaritmie nelle prime due settimane dopo il trapianto sono secondarie ad ischemia e rigetto, oppure su base farmacologica. L'isoproterenolo e le metilxantine possono avere un ruolo come misure temporanee, mentre il pace-maker va riservato a quelle forme che si dimostrano irreversibili. A causa della denervazione, l'atropina è priva di effetto. L'impianto di un pace-maker è un'evenienza rara in quanto questo tipo di aritmie si risolvono spontaneamente in circa il 70% dei casi.

Extrasistolia

Extrasistolia atriale

Le extrasistoli atriali si verificano in più della metà dei pazienti con trapianto cardiaco^{16,17}. Uno studio ha dimostrato una relazione tra la presenza di extrasistoli atriali e la diagnosi di rigetto acuto nei primi sei mesi dopo il trapianto¹⁶. La presenza, quindi, di battiti ectopici atriali nei primi mesi post-trapianto richiede la valutazione per una eventuale biopsia endomiocardica. Se la biopsia depone per assenza di rigetto, il reperto di extrasistoli atriali è certamente benigno, come nella popolazione generale non trapiantata.

Extrasistolia ventricolare

In quasi la totalità dei pazienti trapiantati si presentano extrasistoli ventricolari. I battiti ectopici ventricolari nell'immediato post-tra-

Tabella I Aritmie dopo trapianto cardiaco: incidenza e significato clinico

Ritmo (incidenza)	Eziologia e significato clinico	Valutazione
Bradycardia sinusale (4-40%, a seconda delle definizioni e del follow-up)	<ul style="list-style-type: none"> — Insorgenza precoce (entro 2 settimane dal trapianto): dovuta a tecnica chirurgica, protezione dell'organo, coronaropatia del graft, amiodarone — Insorgenza tardiva: considerare rigetto ed ischemia 	Telemetria e monitoraggio dei sintomi. Se dopo 2 settimane dal TC, considerare biopsia e coronarografia
Blocco di branca (BBdx 14-69%)	<ul style="list-style-type: none"> — Eziologia dibattuta — Blocco progressivo associato ad un incremento di mortalità 	Se di nuova insorgenza o progressivo, eseguire biopsia e se negativa eseguire la coronarografia
BAV completo (1% dei disturbi di conduzione)	<ul style="list-style-type: none"> — Eziologia sconosciuta — Insorgenza tipicamente tardiva 	Biopsia e se negativa eseguire la coronarografia
Tachycardia sinusale (> 100/min in più del 50% dei pazienti)	Scarso significato clinico se la frequenza a riposo < 130/min ed il paziente è asintomatico	Escludere le cause più comuni di tachycardia sinusale se la frequenza a riposo è > 130/min o se inspiegabilmente maggiore della frequenza di base del paziente
Complessi atriali prematuri (> 50%)	Spesso associati a rigetto	Considerare la biopsia se più di 1 per minuto nelle prime 6 settimane successive al trapianto
Fibrillazione atriale (5-24%)	Associata ad aumento di mortalità per tutte le cause	Escludere le comuni cause di fibrillazione atriale; considerare biopsia e coronarografia
Flutter atriale (12-30%)	Associato a rigetto	Escludere le comuni cause di flutter atriale; considerare biopsia ed eventuale coronarografia
Altre tachycardie sopraventricolari (12-17%)	Eziologia sconosciuta	Considerare le comuni cause di aritmie sopraventricolari (rientro o focus ectopico); prendere in considerazione la sutura atriale o il tessuto atriale nativo come unica causa
Complessi ventricolari prematuri o tachycardie ventricolari non sostenute (~100%)	Associata a coronaropatia del graft	Biopsia e coronarografia
Tachycardia e fibrillazione ventricolare	Eziologia sconosciuta	Biopsia e coronarografia

pianto non sembrano essere in relazione alla presenza di rigetto acuto o coronaropatia. Tuttavia, quando si presentano nei mesi o negli anni post-trapianto va esclusa la presenza di rigetto acuto in atto e soprattutto la comparsa di coronaropatia del graft^{13, 16}.

Tachiaritmie sopraventricolari

Fibrillazione atriale

Nel trapianto cardiaco la prevalenza di fibrillazione atriale è compresa tra il 5% ed il 24%¹⁶. Nella maggioranza dei casi la fibrillazione atriale si verifica nelle prime due settimane post-trapianto^{16, 18}. Oltre a fattori prettamente post-chi-

rurgici, la fibrillazione atriale può essere secondaria ad ipersensibilità alle catecolamine, a rigetto causa di microrientri, ad anomalie dell'anatomia atriale legate alla tecnica di trapianto, all'effetto meccanico di biotomi e cateteri ed infine alla coronaropatia del graft. Ci sono alcune evidenze che la fibrillazione atriale possa essere causa di una minore sopravvivenza¹⁷.

Non vi sono dati relativi al trattamento di questa forma di aritmia in pazienti cardiopiantati. Rispetto ai pazienti non trapiantati, i pazienti trapiantati hanno una maggiore incidenza di disfunzione diastolica ed una maggiore sensibilità ai farmaci utilizzati per il controllo della frequenza cardiaca ed un non bene definito profilo di effetti collaterali¹⁹.

Il controllo della frequenza cardiaca si ottiene più frequentemente con i beta-bloccanti o con i calcio-antagonisti non diidropiridinici, anche se questi ultimi possono interferire con i livelli plasmatici di ciclosporina e possono dare una significativa intolleranza allo sforzo. Il controllo della frequenza cardiaca, in assenza di ischemia dovuta alla coronaropatia del graft può essere ottenuto con rari effetti collaterali grazie all'impiego di farmaci antiaritmici della Classe Ic come la Flecainide, anche se resta da tenere in considerazione il rischio di ischemia e l'effetto pro-aritmico. Il trattamento nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra o con coronaropatia del graft vede come farmaci di prima scelta gli antiaritmici di Classe Ia come la Procainamide o la Chinidina. Possono essere utilizzati anche i farmaci di Classe III, ma vanno usati con cautela a causa della documentata ipersensibilità dei pazienti trapiantati ai beta-bloccanti e all'Amiodarone^{19, 20}.

Il rischio di tromboembolia non è stato valutato nei trapiantati di cuore. Le dimensioni, la struttura e la funzione atriale dopo trapianto cardiaco potrebbero fare aumentare il rischio tromboembolico. Anche se certamente indicato l'uso di warfarin in corso di fibrillazione atriale, questo risulta di difficile gestione sia a causa della politerapia cui sono sottoposti questi pazienti sia a causa delle biopsie endomiocardiche che talvolta vengono eseguite anche se non previste dal protocollo di routine. Come nei pazienti non trapiantati, il trattamento con anticoagulanti è certamente necessario in caso di un pregresso evento ischemico cerebrale; negli altri casi è bene valutare con attenzione il rapporto rischio-beneficio degli anticoagulanti rispetto alla somministrazione di una dose piena di Aspirina.

Flutter atriale

Il flutter atriale nel trapianto cardiaco ha una prevalenza compresa tra il 12% ed il 30%^{12, 16-18}. Uno studio elettrofisiologico eseguito su cinque pazienti cardiotrapiantati con un tipico flutter atriale ha mostrato la presenza di circuiti di rientro a livello dell'anulus della tricuspide. La probabilità di rigetto acuto in presenza di flutter atriale è otto volte più alta¹².

In caso di flutter atriale va presa in considerazione sia la diagnosi di rigetto acuto che quella di coronaropatia del graft e questo anche a distanza di anni dal trapianto. La valutazione clinica ed il trattamento sono simili a quelli della fibrillazione atriale. L'overdrive è possibile durante l'esecuzione della biopsia. Talvolta si è resa necessaria l'ablazione transcateretere del circuito responsabile dell'aritmia o del nodo atrioventricolare con conseguente impianto di un pace-maker. Si raccomanda la profilassi del tromboembolismo come nella fibrillazione atriale.

Altre tachiaritmie sopraventricolari

Le altre aritmie sopraventricolari hanno una prevalenza compresa tra il 12% ed il 17%¹⁶⁻¹⁸. Alcune di queste sono tachicardie parossistiche sopraventricolari da rientro a livello del nodo atrioventricolare, o da circuito accessorio^{21, 22}. I circuiti di rientro sono presumibilmente già presenti prima del trapianto, anche se non sospettabili all'elettrocardiogramma o in base alla storia clinica. Le tachicardie atriali da pace-maker ectopico o da rientro spesso sono indistinguibili dalle tachicardie parossistiche sopraventricolari all'elettrocardiogramma. Più spesso sono secondarie a rigetto acuto o ad un insulto ischemico a livello atriale. L'aritmia atriale dovuta ad alterazioni nella conduzione elettrica tra atrio del donatore e del ricevente è ovviamente tipica del paziente trapiantato²².

Tachiaritmie ventricolari

Tachicardia ventricolare non sostenuta

Le tachicardie ventricolari non sostenute sono frequenti e di non chiaro significato. Un'associazione è stata registrata tra queste aritmie e la presenza di rigetto acuto precoce nella prima settimana dopo il trapianto¹³. In pazienti non trapiantati, la presenza di tachicardia ventricolare non sostenuta è risultata essere un fattore di rischio per la morte improvvisa²³. Si può ipotizzare che questo fatto possa essere vero anche nei pazienti cardiotrapiantati; tuttavia sono necessarie maggiori informazioni circa l'incidenza di queste aritmie e le complicità di un eventuale impianto di un defibrillatore (ICD).

Tachicardia ventricolare sostenuta e fibrillazione ventricolare

Le tachicardie ventricolari sostenute e la fibrillazione ventricolare hanno una prevalenza inferiore al 2% nei trapiantati di cuore^{12, 16}. A causa della loro stessa natura queste aritmie sono sottostimate, infatti circa il 10% delle morti nei trapianti sono morti improvvise²⁴. Le tachicardie ventricolari sostenute e la fibrillazione ventricolare vanno prese in considerazione in caso di sincope che non riconosca una causa diversa. Nei pazienti che sopravvivono ad un episodio di tachicardia ventricolare o di fibril-

lazione ventricolare va ricercata la presenza di rigetto acuto o di coronaropatia del graft con conseguente ischemia. In alcuni casi va presa in considerazione l'opzione di un impianto di ICD ed in casi selezionati in cui la patologia sottostante sia severa e intrattabile va valutata la possibilità di un re-trapianto.

Terapia

Terapia farmacologica

La terapia farmacologica e le differenze rispetto ai pazienti non trapiantati sono presentate in tabella II.

Tabella II Effetti dei farmaci usati nelle aritmie dopo trapianto cardiaco rispetto a soggetti non cardiotrapiantati

Terapia antiaritmica	Differenze nel trapianto cardiaco
FARMACI	
Attivi sul nodo AV	
Digossina	Nessun effetto sulla frequenza cardiaca
β-bloccanti	Peggiorano l'intolleranza allo sforzo
Ca-antagonisti	Accentuano il rallentamento della conduzione seno-atriale ed atrio-ventricolare
Adenosina	Accentuano il rallentamento della conduzione seno-atriale ed atrio-ventricolare
Adrenergici	
Noradrenalina	Effetto a livello periferico invariato. Effetto inotropo e cronotropo lievemente maggiore
Adrenalina	Effetto a livello periferico invariato. Effetto inotropo e cronotropo lievemente maggiore
Dopamina	Effetto a livello periferico invariato. Minore effetto inotropo
Dobutamina	Effetto invariato
Efedrina	Effetto a livello periferico invariato. Minore effetto inotropo
Isoproterenolo	Effetto invariato
Antiaritmici	
Classe Ia (chinidina, disopiramide, procainamide)	Nessun effetto vagolitico a livello cardiaco
Classe Ib (lidocaina, mexiletina)	Assenza di evidenze significative
Classe Ic (flecainide, encainide, propafenone, moricizina)	Assenza di evidenze significative
Classe III (amiodarone, sotalolo, ibutilide, defetilide)	Possibile incremento dell'effetto od effetto atipico
Anticoagulanti	
Eparina	Assenza di evidenze significative
Warfarin	Assenza di evidenze significative
Miscellanea	
Atropina	Nessun effetto sulla frequenza cardiaca
Metilxantine (teofillina, aminofillina)	Possibile un maggiore effetto cronotropo
CARDIOVERSIONE	Assenza di evidenze significative
ABLAZIONE TRANSCATETERE	Possibili differenze del circuito patologico o nell'anatomia delle camere cardiache
DEVICES ELETTRICI	
Pace-maker	Assenza di evidenze significative
Defibrillatore (ICD)	Assenza di evidenze significative

Cardioversione elettrica

Non vi sono evidenze che le indicazioni, i metodi usati e le complicanze della cardioversione elettrica siano diverse nei pazienti con trapianto cardiaco rispetto ai pazienti non trapiantati.

Ablazione transcateretere

In letteratura vengono riportati molti “case reports” relativi all’efficacia dell’ablazione transcateretere nel trattamento delle aritmie in pazienti cardiotrapiantati^{21, 25-27}. Le differenze anatomiche possono avere un peso importante in questo tipo di terapia, soprattutto nei pazienti trapiantati con tecnica biatriale, ma le indicazioni e la tecnica generale non differiscono rispetto ai pazienti non trapiantati.

Devices (pace-maker e ICD)

I pace-makers sono stati utilizzati nel trapianto cardiaco con una prevalenza compresa tra il 4% ed il 17% a seconda delle casistiche. L’utilizzo del pace-maker si è ridotto da quando il trapianto viene eseguito con tecnica bicavale. L’impianto di un pace-maker o di un ICD in pazienti trapiantati richiede particolare attenzione. Le modificazioni anatomiche legate al trapianto spesso richiedono l’impianto in posizione diversa dall’atrio-auricola destra e deve

essere posta attenzione alla sutura atriale per garantire l’impianto sul tessuto atriale del donatore. A causa dell’alterata modulazione della frequenza cardiaca e della disfunzione diastolica sono preferibili pace-makers atriali, bicamerale o “rate responsive AV”. Finché non avremo a disposizione una letteratura più ampia sono da preferire pace-makers AAI in caso di disfunzione del nodo seno-atriale e DDDR in caso di alterazioni della conduzione atrio-ventricolare.

Il potenziale beneficio dell’uso dell’ICD in prevenzione primaria e secondaria nei pazienti ad elevato rischio di morte improvvisa può essere riconosciuto anche per i pazienti cardiotrapiantati, anche se i dati sul rischio effettivo di morte improvvisa nei cardiotrapiantati sono scarsi. Non è ancora ben noto se la morte improvvisa in pazienti trapiantati sia maggiormente legata a rigetto, a disfunzione ventricolare sinistra piuttosto che ad aritmie. I pazienti con episodi di tachicardia ventricolare non sostenuta o indotta allo studio elettrofisiologico richiederebbero l’impianto di un ICD. L’ICD è certamente indicato in cardiotrapiantati sopravvissuti ad un arresto cardiaco e da valutare in pazienti con sincope da causa sconosciuta. Recentemente è stata riconosciuta l’utilità dell’ICD anche in pazienti selezionati con coronaropatia del graft e normale funzione sistolica²⁷.

BIBLIOGRAFIA

- GAO SZ, HUNT SA, WIEDERHOLD V, SCHROEDER JS: Characteristics of serial electrocardiograms in heart transplant recipients. *Am Heart J* 1991;122:771-774
- SCOTT CD, McCOMB JM, DARK JH: Heart rate and late mortality in cardiac transplant recipients. *Eur Heart J* 1993;14:530-533
- GOLSHAYAN D, SEYDOUX C, BERGUER DG et Al: Incidence and prognostic value of electrocardiographic abnormalities after heart transplantation. *Clin Cardiol* 1998;21:680-684
- SANDHU JS, CURTISS EI, FOLLANSBEE WP et Al: The scalar electrocardiogram of the orthotopic heart transplant recipient. *Am Heart J* 1990;119:917-923
- LEONELLI FM, PACIFICO A, YOUNG JB: Frequency and significance of conduction defects early after orthotopic heart transplantation. *Am J Cardiol* 1994;73:175-179
- OSA A, ALMENAR L, ARNAU MA et Al: Is the prognosis poorer in heart transplanted patients who develop a right bundle branch block? *J Heart Lung Transplant* 2000;19: 207-214
- BANNER NR, PATEL N, COX AP et Al: Altered sympathoadrenal response to dynamic exercise in cardiac transplant recipients. *Cardiovasc Res* 1989;23:965-972
- DI CARLI MF, TOBES MC, MANGNER T et Al: Effects of cardiac sympathetic innervation on coronary blood flow. *N Engl J Med* 1997; 336:1208-1215
- FITZPATRICK AP, BANNER N, CHENG A et Al: Vasovagal reactions may occur after orthotopic heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1132-1137
- MORGAN-HUGHES NJ, DARK JH, McCOMB JM et Al: Vasovagal reactions may occur after ortho-

- topic heart transplantation (letter and comment). *J Am Coll Cardiol* 1993;22: 2059
11. COOPER MM, SMITH CR, ROSE EA et Al: Permanent pacing following cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104:812-816
 12. CUI G, TUNG T, KOBASHIGAWA J et Al: Increased incidence of atrial flutter associated with the rejection of heart transplantation. *Am J Cardiol* 2001;88:280-284
 13. JACQUET L, ZIADY G, STEIN K et Al: Cardiac rhythm disturbances early after orthotopic heart transplantation: prevalence and clinical importance of the observed abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:832-837
 14. MIYAMOTO Y, CURTIS EI, KORMOS RL et Al: Bradyarrhythmia after heart transplantation. Incidence, time course, and outcome. *Circulation* 1990;82(Suppl):IV313-317
 15. CUI G, KOBASHIGAWA J, MARGARIAN A et Al: Cause of atrioventricular block in patients after heart transplantation. *Transplantation* 2003;76: 137-142
 16. SCOTT CD, DARK JH, McCOMB JM: Arrhythmias after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1992;70:1061-1063
 17. PAVRI BB, O'NUNAIN SS, NEWELL JB et Al: Prevalence and prognostic significance of atrial arrhythmias after orthotopic cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1673-1680
 18. COLLINS KK, THIAGARAJAN RR, CHIN C et Al: Atrial tachyarrhythmias and permanent pacing after pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:1126-1133
 19. LEENEN FH, DAVIES RA, FOURNEY A: Role of cardiac beta 2-receptors in cardiac responses to exercise in cardiac transplant patients. *Circulation* 1995;91:685-690
 20. ALVAREZ L, ESCUDERO C, TORRALBA A et Al: Electrophysiologic effects of procainamide, mexiletine, and amiodarone on the transplanted heart. Experimental study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:899-904
 21. NEUZNER J, FRIEDL A, PITTSCHNER HF et Al: Radiofrequency catheter ablation of a concealed accessory atrioventricular pathway after heart transplantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:1778-1781
 22. ROTHMANN SA, HSIA HH, BOWE AA et Al: Radiofrequency ablation of Wolff-Parkinson-White syndrome in a donor heart after orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:905-909
 23. MOSS AJ, HALL WJ, CANNOM DS et Al: Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1933-1940
 24. PATEL VS, LIM M, MASSIN EK et Al: Sudden cardiac death in cardiac transplant recipients. *Circulation* 1996;94(Suppl):II273-277
 25. PADDER FA, WILBUR SL, KANTHARIA BK et Al: Radiofrequency catheter ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia after orthotopic heart transplantation. *J Interv Card Electrophysiol* 1999;3:283-285
 26. LAI W, KAO A, SILKA MJ et Al: Recipient to donor conduction of atrial tachycardia following orthotopic heart transplantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:1331-1335
 27. TSAI VW, COOPER J, GARAN H et Al: The efficacy of implantable cardioverter-defibrillators in heart transplant recipients. Results from a multicenter registry. *Circ Heart Fail* 2009;2:197-201

URGENZE NON CARDIOLOGICHE

Luciano Potena, Paolo Romani, Angelo Branzi
Dipartimento Cardiovascolare, Università di Bologna

Dopo le prime esperienze pioneristiche della fine degli anni '80, il trapianto di cuore in Italia, come nel resto del mondo occidentale, è diventato la strategia di scelta per la cura dello scompenso cardiaco grave e refrattario alle terapie mediche e chirurgiche convenzionali. Il successo del trapianto di cuore in questi anni è legato in buona parte al miglioramento della gestione della fase perioperatoria, della terapia immunosoppressiva e al miglior controllo delle infezioni (figura 1). Tuttavia, prevalentemente a causa della tossicità cronica della terapia immunosoppressiva, i pazienti con trapianto di cuore sono esposti a un elevato rischio di comorbidità non cardiologiche¹.

Secondo i dati del registro internazionale del trapianto di cuore, nel corso del primo anno post-operatorio, il 15% dei pazienti va incontro ad una riospedalizzazione per causa infettiva e un altro 15% per una causa non infettiva né car-

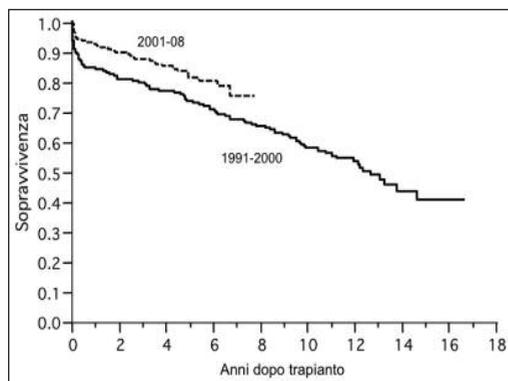


Figura 1 Sopravvivenza stimata con il metodo di Kaplan-Meier nei pazienti che hanno ricevuto un trapianto di cuore presso il Centro di Bologna. Rispetto al primo periodo di attività del centro si è osservato negli ultimi anni un significativo miglioramento della sopravvivenza, prevalentemente collegato ad una riduzione della mortalità nel corso del primo anno post trapianto. Questo effetto è probabilmente legato ad una migliorata gestione delle complicanze chirurgiche, infettive ed immunologiche della fase precoce post-operatoria.

diovascolare. Negli anni successivi si riduce nettamente la percentuale di pazienti con ospedalizzazioni per cause infettive (circa 7% tra il secondo e quinto anno post-trapianto), mentre rimane consistente il rischio di riospedalizzazione per causa non infettiva e non cardiovascolare, che si attesta tra il 12 e il 14%¹. È stimabile che in Italia vi siano almeno 5.000 trapiantati di cuore viventi² ed è possibile calcolare che almeno 1.000 di questi pazienti necessitino di un ricovero ospedaliero per causa non cardiologica ogni anno. È quindi importante che vi sia una cultura diffusa dell'approccio clinico al paziente con trapianto di cuore per offrire a questi pazienti un'assistenza adeguata alla loro peculiarità.

Le urgenze non cardiologiche che possono presentarsi in pazienti con trapianto di cuore possono dipendere dall'immunosoppressione cronica, dalla tossicità diretta di uno o più farmaci immunosoppressivi oppure da condizioni patologiche concomitanti che la terapia immunosoppressiva può rendere di più difficile diagnosi o gestione clinica. Gli articoli citati nelle referenze dal 3 al 6 forniscono un'overview approfondita sugli effetti e le tossicità dei farmaci immunosoppressivi in uso nel trapianto di cuore³⁻⁶.

In questo articolo verranno esaminate le principali urgenze non cardiologiche dividendole in urgenze infettive e urgenze non infettive. La trattazione, sommaria per ragioni di spazio, non terrà conto delle patologie che possono presentarsi nella fase peri-operatoria, ma si concentrerà sulle sindromi cliniche a distanza di tempo dal trapianto, quando è maggiore la probabilità che le cure del paziente non siano più a carico diretto del centro di riferimento.

Urgenze infettive

Le urgenze infettive rappresentano una delle cause principali di mortalità e morbidità dopo

trapianto. Secondo i dati del registro internazionale, le infezioni sono responsabili dell'exitus nel 30% dei pazienti che muoiono nel corso del primo anno dal trapianto e di oltre il 10% nel periodo successivo¹. L'immunosoppressione cronica non solo rende i pazienti con trapianto di cuore più suscettibili a molteplici infezioni, ma è anche in grado di ridurre l'intensità dei segni clinici e laboratoristici di presentazione delle sindromi infettive, rendendone più difficoltosa la diagnosi. Le interazioni farmacologiche tra molti antimicrobici ed i farmaci immunosoppressori e l'ampio spettro microbico potenzialmente implicato in questi pazienti aumentano ulteriormente la complessità di gestione terapeutica e rendono necessaria una diagnosi eziologica il più possibile accurata e tempestiva⁷.

Dal punto di vista delle interazioni farmacologiche è importante considerare che i macrolidi e il ketoconazolo inibiscono il citocromo CYP3A4 e possono far aumentare la concentrazione plasmatica di ciclosporina, tacrolimus ed everolimus, aumentandone quindi sia l'ef-

fetto immunosoppressivo, che gli effetti tossici⁸. Dal punto di vista della diagnosi eziologica è possibile orientarsi attraverso una diagnosi di probabilità basata sulla presentazione clinica e sulla distanza dal trapianto, come riassunto nella figura 2, pur se una conferma diagnostica anche con metodiche invasive si rende talora necessaria.

Tra le numerose possibili sindromi infettive che possono presentarsi nel paziente con trapianto in questa sezione saranno descritti gli approcci diagnostico-terapeutici di tre situazioni particolarmente frequenti.

Gastroenteriti acute

La gastroenterite acuta è una sindrome clinica molto frequente dopo trapianto, sia nell'interessamento gastro-duodenale che colico. La presentazione clinica è spesso tipica (nausea, vomito, dolori addominali, diarrea) pur se raramente accompagnata da febbre. Talora può essere presente solo dolore addominale in assenza di vomito o diarrea. Gli agenti eziologici

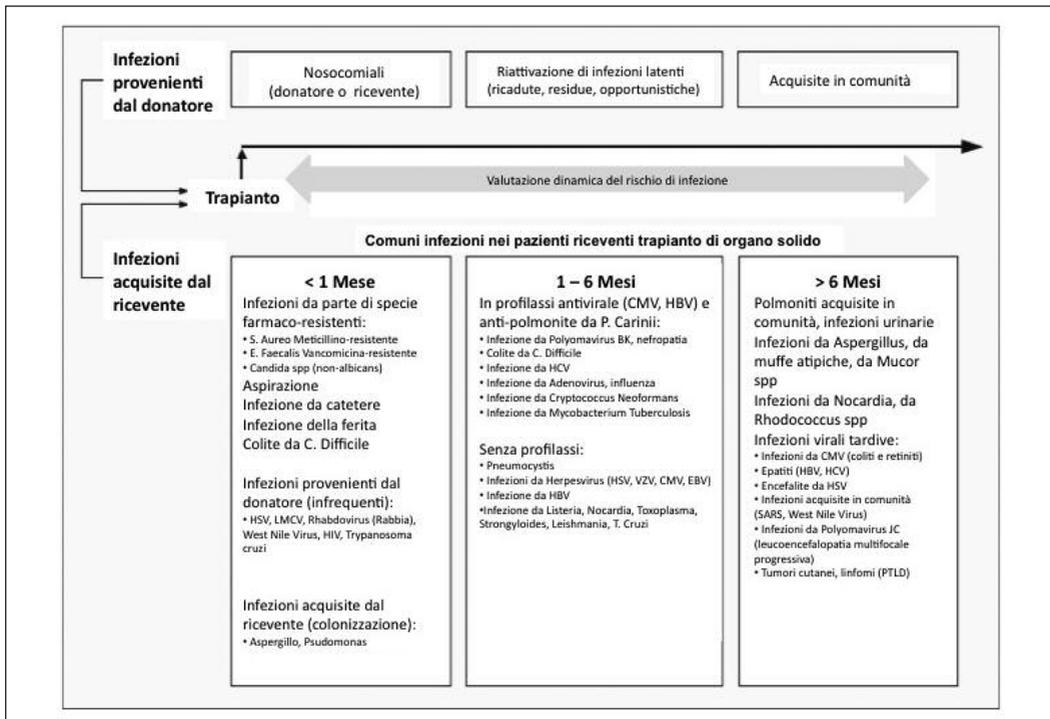


Figura 2 Timeline schematica delle infezioni post-trapianto. L'uso di profilassi antivirale o antibatterica (per esempio sulfamidici-cotrimossazolo per la profilassi contro la pneumocistosi o valganciclovir per la profilassi anti-CMV) possono modificare in modo significativo la probabilità di comparsa di alcuni patogeni. Modificata da Fishman JA⁷.

più frequenti sono i virus gastrointestinali che interessano la popolazione generale, specialmente nei periodi epidemici.

La gestione terapeutica della gastroenterite acuta nel paziente trapiantato di cuore deve essere particolarmente attenta per quanto riguarda il bilancio idrico. Il 30% di questi pazienti, infatti, presenta insufficienza renale almeno lieve ed il 7-8% insufficienza renale severa¹. Questi pazienti sono particolarmente sensibili alla disidratazione che può verificarsi in corso di gastroenterite acuta e che può favorire un peggioramento della funzione renale. In corso di insufficienza renale acuta si osserva un conseguente aumento delle concentrazioni ematiche di ciclosporina o tacrolimus, che a loro volta aumentano il loro effetto nefrotossico e immunosoppressivo. In queste condizioni, quindi, è importante avere a disposizione un monitoraggio dei parametri di funzionalità renale e dei valori ematici degli immunosoppressori, in modo da gestirne opportunamente il dosaggio. Nella fase di reidratazione, infine, va ovviamente tenuto conto della funzione cardiaca. Nella gran parte dei pazienti con trapianto di cuore l'organo più sano è, appunto, il cuore. Quindi, in genere, non si devono temere effetti negativi da un sovraccarico idrico, eccetto che per due fattori di precauzione: la presenza di insufficienza tricuspide severa, osservabile nel 10-25% dei pazienti, pur in assenza di disfunzione ventricolare destra⁹, e la presenza di segni di disfunzione diastolica, pur in presenza di normale frazione di eiezione (presenti fino al 20% dei pazienti)¹⁰.

L'agente eziologico tipico del paziente trapiantato più spesso implicato in questa sindrome è il citomegalovirus (CMV). Questo beta-herpesvirus, presente in oltre il 70% della po-

polazione adulta, dà luogo ad un'infezione asintomatica e persistente nei soggetti immunocompetenti. Nel soggetto immunocompromesso, come il paziente con trapianto di cuore, può riattivarsi, o può essere trasmesso con l'organo trapiantato e causare un'infezione primaria, provocando una sindrome clinica che può avere diversi livelli di espressione sintomatologica e di danno d'organo (tabella I)¹¹. La gastroenterite da CMV si esprime tipicamente come dolore addominale ricorrente e recidivante dopo i trattamenti standard, può essere associata a febbri e spesso a neutropenia. Il sospetto diagnostico va confermato con indagini specifiche che comprendono la ricerca di DNA o proteine virali nel sangue periferico e/o nella biopsia di tessuto gastrico o colico¹². La diagnosi eziologica è particolarmente importante per due motivi: 1) è possibile instaurare una terapia antivirale specifica ed efficace con ganciclovir o valganciclovir; 2) se non diagnosticata la malattia organo-specifica da CMV può diffondersi in modo estremamente pericoloso e può indurre in modo indiretto alterazioni importanti alla funzione del graft^{11,13}.

Tra gli altri agenti eziologici da ricordare, soprattutto nei primi mesi dopo trapianto, c'è il *clostridium difficile*, causa di coliti necrotizzanti⁷.

Nella valutazione delle sindromi gastrointestinali va considerata anche il tipo di terapia immunosoppressiva. Nausea e diarrea sono gli effetti collaterali più frequenti del micofenolato (Cell-Cept o Myfortic) e sono spesso dose dipendenti. Non è infrequente osservare la comparsa di una sindrome intestinale acuta pochi giorni dopo aumenti di dosaggio della terapia con questo farmaco. Tale evenienza deve essere quindi verificata con cura nella raccolta dell'anamnesi¹⁴.

Tabella I Manifestazioni cliniche del CMV

Dirette	Indirette
<ul style="list-style-type: none"> - Sindrome da CMV <ul style="list-style-type: none"> • Sintomi simil-influenzali o simil-mononucleosici • Neutropenia - Mielosoppressione - Polmoniti - Invasione gastro-intestinale - Epatiti - Pancreatiti - Corioretiniti 	<ul style="list-style-type: none"> - Aumentata incidenza di rigetto <ul style="list-style-type: none"> • Acuto • Cronico - Infezioni secondarie da funghi, batteri e virus - Aumentato rischio di PTLD - Cancerogenesi - Ridotta sopravvivenza del graft e del paziente - Upregulation di HHV-6, HHV-7 e HCV

Polmoniti

Le infezioni polmonari sono molto frequenti nei pazienti con trapianto di cuore. Nei primi mesi dopo trapianto prevalgono le infezioni batteriche di origine nosocomiale che riconoscono *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Escherichia Coli*, *Stafilococco* come agenti eziologici principali. Successivamente, di solito oltre i 2-3 mesi dal trapianto in base alla somministrazione o meno di trattamento profilattici, possono emergere patogeni opportunisti tipici del paziente trapiantato, come CMV, *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) o *Aspergillus spp.* *Pneumocystis* e CMV si presentano come polmoniti interstiziali, quindi l'RX torace standard può essere non diagnostico, mentre l'aspergillosi polmonare presenta un quadro radiologico tipico. In tutti questi casi è comunque opportuna una conferma con TC ad elevata risoluzione ed eventuale broncolavaggio.

A distanza di tempo dal trapianto il carico immunosoppressivo è ridotto ma espone comunque il paziente ad un rischio aumentato di polmoniti batteriche da agenti eziologici di comunità.

Il trattamento antimicrobico deve essere tempestivo e aggressivo e, soprattutto, è necessario monitorare con tecniche di imaging la risoluzione dell'infezione per escludere che il focolaio infettivo abbia nascosto o mimato un processo neoplastico, evento non raro ed estremamente temibile in questi pazienti¹⁵.

Febbre in assenza di sindrome organo-specifica

La presenza di febbre persistente, con caratteristiche non compatibili con eventuali focolai epidemici influenzali, rappresenta un evento temibile nel paziente con trapianto di cuore, anche se non sono raggiunte temperature corporee elevate. Come già segnalato, la terapia immunosoppressiva, in particolare la terapia steroidea, può ridurre i segni laboratoristici di infezione sistemica, mascherando la rilevanza clinica di un episodio febbrile grave che può quindi presentarsi anche con normali indici di infiammazione e normale conta leucocitaria. È quindi di fondamentale importanza una valutazione clinica ed anamnestica molto accurata per porre rilevanza a sintomatologie fruste. Una volta esclusi interessamenti polmonari va indagata la possibilità di infezione urinaria,

che può essere asintomatica, e di setticemia con esami colturali appropriati, prima di iniziare la terapia antimicrobica.

Da un punto di vista laboratoristico, si segnala l'utilità clinica del dosaggio della procalcitonina che nel paziente con trapianto di cuore appare più sensibile della proteina C-reattiva nell'identificare i pazienti con infezione in atto. La procalcitonina, inoltre, presenta il vantaggio di non aumentare in corso di rigetto acuto, come accade a volte per la proteina C-reattiva, e di essere meno sensibile all'effetto antiinfiammatorio degli steroidi¹⁶.

Da un punto di vista terapeutico, in attesa dei risultati degli esami colturali, qualora il sospetto clinico si orienti verso una sindrome settica sistemica, si consiglia di iniziare la terapia con farmaci ad ampio spettro verso gram negativi, come piperacillina-tazobactam, e di aggiungere un antibiotico verso i gram positivi ed un antifungino (preferibilmente caspofungin, che non interagisce con il citocromo CYP3A4) se non si osserva miglioramento entro pochi giorni¹⁷.

Cause non infettive

Le comorbidità non infettive nel paziente con trapianto di cuore sono spesso condizioni favorite dalla tossicità della terapia immunosoppressiva. La gestione delle urgenze non infettive è spesso di interesse chirurgico. In questa sezione saranno affrontate solo alcune delle situazioni che richiedono un'attenzione diagnostico-terapeutica specifica alla condizione del paziente trapiantato. Nella tabella II sono riportati gli effetti collaterali più frequenti della terapia immunosoppressiva, che possono condizionare e favorire l'insorgenza di comorbidità non infettive.

Valutazione del rischio chirurgico

Come premessa all'eventuale approccio chirurgico in urgenza è importante considerare il rischio cardiovascolare dei pazienti con trapianto. Come per la popolazione generale vanno considerati parametri di rischio complessivi legati all'intervento (ad esempio la chirurgia vascolare è ad alto rischio mentre quella addominale ed ortopedica sono a rischio intermedio) e parametri legati al paziente. In aggiunta

alla valutazione dei fattori di rischio cardiovascolari tradizionali, che spesso in questi pazienti hanno origine iatrogena, è importante considerare non solo l'età del paziente ma anche la distanza dal trapianto, l'eziologia della cardiopatia che ha portato il paziente all'intervento, la presenza di insufficienza renale cronica ed i farmaci immunosoppressivi. In particolare, la distanza dal trapianto riduce la probabilità di rigetto acuto intercorrente ma aumenta la probabilità di coronaropatia del graft, che è una forma di rigetto cronico. I pazienti trapiantati a seguito di una cardiopatia ischemica vanno considerati a rischio vascolare complessivamente più elevato rispetto a coloro che sono stati trapiantati per una cardiomiopatia non vascolare. Va tuttavia segnalato che il rischio principale nella chirurgia del paziente trapiantato è di tipo infettivo piuttosto che cardiovascolare¹⁸.

La terapia immunosoppressiva non dovrebbe essere sospesa se non si rilevano concentrazioni ematiche tossiche di ciclosporina o tacrolimus. Questi due farmaci rappresentano il cardine della gestione immunosoppressiva e, assieme agli steroidi, sono gli unici che posso-

no essere somministrati per via endovenosa anche nella fase peri-operatoria. Particolare attenzione va posta ai pazienti in terapia con everolimus in quanto il meccanismo di azione di questo farmaco può rallentare il processo di cicatrizzazione della ferita chirurgica¹⁹.

La terapia antiaggregante è spesso prescritta in prevenzione primaria nel paziente con trapianto di cuore. Pertanto non vi sono rischi particolari a sospenderla in caso di intervento chirurgico necessario. Anche questi pazienti tuttavia possono aver ricevuto l'impianto di uno stent coronarico dopo il trapianto di cuore. Considerato l'elevato rischio di ristenoosi, è pratica clinica impiantare più spesso dispositivi a rilascio di farmaco piuttosto che stent metallici. Va accuratamente indagata questa evenienza poiché la gestione della terapia antiaggregante dovrà essere fatta tenendo conto dell'elevato rischio trombotico, qualora ogni forma di antiaggregazione piastrinica dovesse essere sospesa.

Sindromi biliari acute

Numerosi studi riportano che nei pazienti con trapianto di cuore la calcolosi della colecisti è

Tabella II Principali comorbidità secondarie alla terapia immunosoppressiva cronica

	Ciclosporina	Tacrolimus	Steroidi	Micofenolato	Azatioprina	Everolimus
Iperensione	4	4	2	-	-	1
Diabete	1-2	2-3	3	-	-	-
Dislipidemia	3	3	2	-	-	3-4
Insufficienza renale	3	3				
Osteoporosi	1-2	1-2	3			
Ridotta cicatrizzazione ferite			2			3
Tremori, parestesie	3	3				
Stati comiziali, allucinazioni	1	1				
Irsutismo	3	-	2			
Iperplasia gengivale	3					
Nausea, dispepsia				3	2	
Iperuricemia	3	3			2	3
Iperkaliemia	2	2				2
Anemia				3	2	2
Leucopenia				3	3	2
Piastrinopenia				2	1	2
Neoplasie*	2	2			3	

1 = raro; 2 = comune; 3 = molto comune; 4 = maggior parte dei pazienti; * l'aumentata incidenza di neoplasie per cui è documentato un effetto diretto cancerogenetico degli immunosoppressori riguarda le neoplasie cutanee, alcuni linfomi e le neoplasie sostenute da virus oncogeni (kaposi, epatocarcinoma HCV-HBV relato). Modificata da Lindenfeld J et Al⁵.

più frequente che nella popolazione generale, con una prevalenza riportata tra il 10 e il 55%. Tra i pazienti con calcolosi si stima che circa il 90% possa sviluppare sintomi come coliche biliari, colecistite acuta o anche pancreatite acuta. Le casistiche più vecchie riportano una elevata mortalità operatoria per colecistectomia effettuata in urgenza nel paziente trapiantato, da cui il suggerimento, non sostenuto peraltro da casistiche controllate, di operare in via profilattica tutti i pazienti con litiasi asintomatica. Un recente studio osservazionale su oltre 400 pazienti, invece, riporta una mortalità operatoria nulla seguendo una strategia non profilattica, in cui venivano sottoposti a colecistectomia solo i pazienti sintomatici, trattati nella fase acuta con terapia medica ed adeguata copertura antibiotica, attendendo il "raffreddamento" della sintomatologia. In ogni caso il paziente trapiantato con sindrome biliare acuta va valutato e gestito con attenzione in considerazione dell'elevato rischio di complicanze infettive^{20, 21}.

Sindromi occlusive intestinali e delle vie urinarie

L'occlusione intestinale o delle vie urinarie non è tra le comorbidità frequenti nel trapianto di cuore, ma è temibile perché spesso rappresenta il sintomo di esordio di neoplasie intestinali o prostatiche. Come noto, i pazienti con immunosoppressione cronica sono esposti ad un rischio aumentato di sviluppare neoplasie, sia per la ridotta attività del sistema immunitario verso i virus oncogeni sia per l'effetto carcinogenico diretto di alcuni immunosoppressori come l'azatioprina, la ciclosporina e il tacrolimus. Le neoplasie maligne, inoltre, sembrano presentare anche una aggressività e rapidità di crescita maggiore che nella popolazione generale¹⁵.

Un'accurata diagnostica per immagini è fondamentale per differenziare le forme carcinomatose, curabili con un intervento chirurgico eventualmente radicale, dalle forme ad eziologia linfomatosa, in cui l'intervento chirurgico può avere lo scopo di risolvere la sindrome ostruttiva e di consentire una diagnosi istologica della sindrome linfoproliferativa.

Lombalgia acuta

La lombalgia acuta è un problema apparentemente banale ma che affligge frequentemente i pazienti con trapianto di cuore, ne condizio-

na in modo significativo la qualità di vita ed è spesso causa di accesso alle strutture di pronto soccorso. Spesso è la conseguenza di osteoporosi precoce determinata dallo stato di scompenso cardiaco cronico con terapia diuretici della fase pre-trapianto e dalla terapia steroidea cronica della fase post-trapianto⁷. Nell'approccio al paziente trapiantato con lombalgia acuta va in primo luogo esclusa l'evenienza di crolli vertebrali e, successivamente, instaurata una terapia analgesica e anti-infiammatoria appropriata. Nella scelta dell'anti-infiammatorio va posta cautela all'uso prolungato di FANS per il loro effetto sulla funzione renale, spesso alterata in questi pazienti, e per la concomitante assunzione di steroidi che ne possono amplificare la gastrolesività. Non vi sono in genere controindicazioni all'uso di oppiacei né, eventualmente, ad un temporaneo aumento della terapia steroidea. È importante tuttavia porre una diagnosi che consenta di limitare le recidive e avviare il paziente ad un adeguato trattamento fisioterapico ed ortopedico.

Conclusioni

In questo articolo abbiamo cercato di fornire indicazioni e spunti di riflessione pratici su alcune delle possibili complicanze non cardiovascolari che possono portare il paziente con trapianto di cuore a richiedere un intervento medico in urgenza. Oltre alla trattazione delle sindromi specifiche, limitata per ragioni di spazio, il messaggio chiave è che ogni evento patologico nel paziente trapiantato presenta una complessità aumentata sia diagnostica sia terapeutica, legata alla terapia immunosoppressiva, alle interazioni farmacologiche ed alle pluripatologie, spesso presenti in questi pazienti. Per tale motivo non vanno sottovalutati eventi apparentemente banali ed in caso di situazioni complesse il contatto telefonico con il centro trapianti di riferimento andrebbe il più possibile auspicato. D'altra parte, l'aver ricevuto un trapianto di cuore non rappresenta una controindicazione a ricevere cure mediche appropriate anche in strutture periferiche e, soprattutto, nella maggior parte dei casi non configura un rischio cardiovascolare superiore alla media ma rende necessario un approccio coordinato di interventi plurispecialistici dedicati.

BIBLIOGRAFIA

1. TAYLOR DO, EDWARDS LB, AURORA P et Al: Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult heart transplant report-2008. *J Heart Lung Transplant* 2008;27(9):943-956
2. Valutazione di qualità dell'attività del trapianto di cuore 2000-2007. (Accessed 15/07/2010, at <http://www.trapianti.salute.gov.it/cnt/cntDettaglioMenu.jsp?id=45&area=cnt-organi&menu=menuPrincipale&sotmenu=qualita&label=moq>)
3. LINDENFELD J, MILLER GG, SHAKAR S et Al: Drug Therapy in the Heart Transplant Recipient. Part II: Immunosuppressive Drugs. *Circulation* 2004;110(25):3858-3865
4. PAGE RL 2ND, MILLER GG, LINDENFELD J: Drug therapy in the heart transplant recipient: part IV: drug-drug interactions. *Circulation* 2005;111(2):230-239
5. LINDENFELD J, PAGE RL 2ND, ZOLTY R et Al: Drug therapy in the heart transplant recipient: Part III: common medical problems. *Circulation* 2005;111(1):113-117
6. LINDENFELD J, MILLER GG, SHAKAR SF et Al: Drug therapy in the heart transplant recipient: part I: cardiac rejection and immunosuppressive drugs. *Circulation* 2004;110(24):3734-3740
7. FISHMAN JA: Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007;357(25):2601-2614
8. KOVARIK JM, BEYER D, SCHMOUDER RL: Everolimus drug interactions: application of a classification system for clinical decision making. *Biopharm Drug Dispos* 2006;27(9):421-426
9. WONG RC, ABRAHAMS Z, HANNA M et Al: Tricuspid regurgitation after cardiac transplantation: an old problem revisited. *J Heart Lung Transplant* 2008;27(3):247-252
10. TALLAJ JA, KIRKLIN JK, BROWN RN et Al: Post-heart transplant diastolic dysfunction is a risk factor for mortality. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(11):1064-1069
11. RAZONABLE R, EMERY V: Management of CMV infection and disease in transplant patients. *Herpes* 2004;11(3):77-86
12. ST GEORGE K, RINALDO CJ: Comparison of cytomegalovirus antigenemia and culture assay in patients on and off antiviral therapy. *J Med Virol* 1999;59:91-97
13. POTENA L, VALANTINE HA: Cytomegalovirus-associated allograft rejection in heart transplant patients. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20(4):425-431
14. KOBASHIGAWA J, MILLER L, RENLUND D et Al: A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. Mycophenolate Mofetil Investigators. *Transplantation* 1998;66(4):507-515
15. ROITHMAIER S, HAYDON AM, LOI S et Al: Incidence of malignancies in heart and/or lung transplant recipients: a single-institution experience. *J Heart Lung Transplant* 2007;26(8):845-849
16. SPONHOLZ C, SAKR Y, REINHART K, BRUNKHORST F: Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature. *Crit Care* 2006;10(5):R145
17. MARTY FM, RUBIN RH: The persistent challenges of bacterial infections in the transplant recipient. *Transpl Infect Dis* 2006;8(3):125-127
18. BHATIA DS, BOWEN JC, MONEY SR et Al: The incidence, morbidity, and mortality of surgical procedures after orthotopic heart transplantation. *Ann Surg* 1997;225(6):686-693; discussion 93-94
19. KUPPAHALLY S, AL-KHALDI A, WEISSHAAR D et Al: Wound healing complications with de novo sirolimus versus mycophenolate mofetil-based regimen in cardiac transplant recipients. *Am J Transplant* 2006;6(5 Pt 1):986-992
20. TAKEYAMA H, SINANAN MN, FISHBAIN DP, ALDEA GS, VERRIER ED, SALERNO CT: Expectant management is safe for cholelithiasis after heart transplant. *J Heart Lung Transplant* 2006;25(5):539-543
21. RICHARDSON WS, SUROWIEC WJ, CARTER KM, HOWELL TP, MEHRA MR, BOWEN JC: Gallstone disease in heart transplant recipients. *Ann Surg* 2003;237(2):273-276

LA TERAPIA FARMACOLOGICA DELL'INSUFFICIENZA CARDIACA CRONICA IN DIALISI

Gennaro Cice, Salvatore D'Isa

Cattedra di Cardiologia Seconda Università degli Studi di Napoli

Il numero dei pazienti affetti da insufficienza renale terminale (IRT) che richiedono trapianto o trattamento dialitico sostitutivo è in continua crescita in ogni parte del mondo con costi sempre più elevati, ed è già divenuto un problema di sanità pubblica mondiale¹. Le complicanze cardiovascolari rappresentano la prima causa di mortalità e morbilità in questa popolazione² e, subito dopo la morte improvvisa³, l'insufficienza cardiaca si segnala per tassi di incidenza e prevalenza in crescita esponenziale, con una mortalità che mediamente, a 2 anni dalla diagnosi, è superiore al 50% sia nella popolazione americana⁴ sia in quella dei registri italiani⁵.

Nonostante questi drammatici dati non esistono linee guida condivise e/o supportate da una robusta *evidence based medicine* che specificamente trattino della terapia farmacologica dell'insufficienza cardiaca cronica (ICC) in dialisi. Tant'è che grandi Società Internazionali di Nefrologia nelle loro Guidelines² si limitano a suggerire l'uso degli stessi farmaci che si sono rivelati vantaggiosi nella popolazione generale anche in assenza di trial specificamente disegnati per validarne l'efficacia.

Di qui una disamina attenta di quanto, poco, offra la letteratura internazionale sulla gestione terapeutica dei pazienti in dialisi con ICC e di quali siano le classi di farmaci che si sono dimostrate efficaci e fattibili nello scompenso in uremia.

La terapia farmacologica

In questi ultimi 30 anni la terapia farmacologica della ICC nella popolazione generale è radicalmente cambiata e con essa il nostro modo di interpretarne la fisiopatologia. Infatti fino alla metà degli anni '80 la sindrome veniva interpretata in chiave esclusivamente emodinamica: tutto veniva riportato alla ridotta contrattilità

centrale ed all'aumento del pre e del post carico. In accordo con tale ipotesi fisiopatologica una quantità enorme di farmaci cardiovascolari, soprattutto inotropi positivi e/o vasodilatatori, fu sperimentata in trial controllati in pazienti con ICC⁶. Questi trial avevano come end-point principali mortalità e morbilità. Diederò tutti risultati deludenti e addirittura con l'uso di alcuni inotropi si andò ad aumentare, paradossalmente, quella mortalità che in base all'impostazione fisiopatologica allora dominante avrebbe dovuto ridursi⁷. A partire dalla seconda metà degli anni '80 lo scenario muta. L'attenzione dei ricercatori comincia a focalizzarsi sull'assetto neuro-ormonale marcatamente attivato nei pazienti con ICC⁸. Si ammette sempre un danno iniziale cardiaco, ma cominciano ad affiorare dapprima l'intuizione e poi la consapevolezza e le prove che sistemi quali renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) e sistema simpatico (SS), certamente favorevoli se attivati per brevi periodi, divengono fortemente dannosi nei pazienti con ICC⁹ se attivati "cronicamente".

Viene dimostrato che essi stessi sono responsabili della progressione della ICC e soprattutto della drammatica prognosi che la contraddistingue^{10, 11}, tanto da divenire bersaglio terapeutico e rappresentare il razionale d'uso dei betabloccanti (BB) sul SS¹²⁻¹⁴ e degli ACE-inibitori (ACE-i)^{15, 16} e, più recentemente ed in misura meno estensiva, degli antialdosteronici (ARA)^{17, 18} e degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II (ARB) sul RAAS^{19, 20}.

Nel tempo infatti si sono accumulate evidenze fortissime che farmaci quali ACE-i e BB, soprattutto, se bene usati, sono in grado di ridurre la mortalità e la morbilità dei pazienti con ICC, tanto da essere inseriti dalle Società Scientifiche di Cardiologia nelle linee guida internazionali della terapia farmacologica dello scompenso, indipendentemente dal grado di

compromissione miocardica, nell'ampio spettro che va dalla disfunzione ventricolare asintomatica alla fase dilatativa terminale²¹.

Continuano ad essere raccomandati e largamente utilizzati farmaci storici come i diuretici e la digitale anche in assenza di benefici prognostici documentati.

Una maggiore antagonizzazione del RAAS con ARA ed ARB va perseguita, ove occorra, nelle situazioni in cui ne è stata avallata l'efficacia, ma sempre rispettando i modi in cui ne è stata documentata la sicurezza di impiego e valutando con attenzione soprattutto il profilo di rischio renale.

Se questo ha comportato un tangibile miglioramento dell'outcome dei pazienti con ICC, bisogna comunque ammettere che ancora oggi i tassi di mortalità e morbilità riportati rimangono inaccettabili^{22, 23}, tant'è che nel tempo è cresciuta la consapevolezza che l'impatto della terapia sia comunque inferiore alle attese, anche nell'ambito dei pazienti trattati in modo ottimale.

Le spiegazioni possono essere molteplici: certamente non conosciamo completamente i meccanismi sottesi all'evoluzione dell'ICC e, quindi, siamo in grado di antagonizzarne solo gli aspetti noti; esiste un marcato gap tra le cose che in teoria sappiamo di dover fare e quello che riusciamo a fare nella pratica quotidiana; infine i pazienti che affollano le nostre corsie o i nostri ambulatori sono diversi dai pazienti dei grandi trial e, soprattutto perché più anziani, presentano molte comorbilità che, solitamente, sono criterio di esclusione da tali trial.

Esempio paradigmatico è rappresentato dalla malattia renale cronica che, anche se di grado moderato, viene considerata inesorabilmente criterio di esclusione all'arruolamento.

Questo è paradossale poiché sappiamo che frequentemente l'insufficienza renale complica la ICC peggiorandone significativamente la prognosi, con una mortalità che cresce al crescere del grado di disfunzione renale²⁴.

Specularmente quando in dialisi è presente ICC la prognosi peggiora in maniera significativa^{4, 5}.

Considerando che in tali pazienti sono fortemente attivati i sistemi neuro-ormonali, fattori prognostici indipendenti di mortalità^{25, 26}, era naturale che si provasse a validare terapie con

betabloccanti e inibitori del RAAS anche in questo setting di pazienti. Per quanto riguarda i BB un'esperienza italiana ha dimostrato già da tempo che questa terapia è fattibile anche nei pazienti in dialisi con ICC e che, se ben condotta, è in grado di migliorarne la prognosi in maniera significativa. Le caratteristiche dello studio, le tipologie dei pazienti, le modalità di somministrazione del farmaco ed i risultati possono essere facilmente consultabili dal lavoro in originale²⁷. Semmai è interessante sottolineare che le premesse fisiopatologiche, il razionale d'uso ed i risultati sono stati analoghi nei pazienti con ICC siano essi in dialisi o meno.

Razionale d'uso dei betabloccanti nei pazienti in dialisi

L'utilizzo di betabloccanti nei pazienti con ICC nella popolazione generale è giustificato dal fatto che questi pazienti presentano una marcata attivazione simpatica²⁸. L'entità di questa stimolazione simpatica è grossolanamente proporzionale alla severità della compromissione miocardica²⁹. È presente nelle fasi iniziali della ICC, a paziente ancora asintomatico, e precede l'attivazione del RAAS³⁰. Da tempo si sa che i livelli crescenti di noradrenalina correlano con un incremento della mortalità³¹.

Anche i pazienti con ESRD e in dialisi presentano una marcata attivazione simpatica che è marker prognostico di mortalità e nuovi eventi cardiovascolari²⁵.

Solitamente il paziente con insufficienza cardiaca presenta prognosi peggiore al decrescere della frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS). Da tempo sappiamo che la prognosi dei pazienti in dialisi con ICC è tanto peggiore quanto minore è la loro FEVS³². Uno dei meccanismi favorevoli della terapia con betabloccanti nei pazienti con ICC è che essa è in grado di migliorare in maniera significativa la FEVS, dimostrata in tutti i trial controllati con placebo di durata superiore ai sei mesi. Migliorare la frazione di eiezione correla con una prognosi migliore³³. Anche nei pazienti in dialisi con ICC abbiamo l'evidenza che una terapia con betabloccanti ben condotta migliora la FEVS e questo comporta anche un miglioramento della sintomatologia³⁴. Infine, la terapia

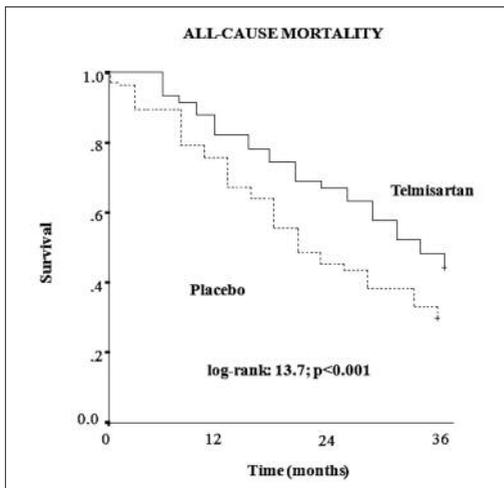


Figura 1 Curve di Kaplan-Maier: mortalità per tutte le cause.

con betabloccanti ha dimostrato, nella popolazione generale con ICC, di migliorare in maniera significativa morbilità e mortalità, con tassi di significatività aggiuntivi e non sostituiti a quelli ottenibili con ACE-i e ARB. Anche nei pazienti in dialisi con ICC la terapia con betabloccanti ben condotta ha migliorato in maniera altamente significativa morbilità e mortalità²⁷.

Da quanto detto, noi pensiamo che la terapia con betabloccanti debba essere intrapresa sistematicamente in tutti i pazienti in dialisi con ICC e visti i benefici che comporta riteniamo non etico non estendere questa terapia proprio ad una popolazione come gli uremici che è gravata da una mortalità elevatissima.

Antagonizzazione del RAAS nei pazienti in dialisi: esistono evidenze di beneficio?

Nella popolazione generale da tempo è noto l'effetto benefico degli ACE-i^{15, 16} e degli ARB^{19, 20} nell'antagonizzare il RAAS marcatamente attivato nei pazienti con ICC.

In dialisi non esistono trial che abbiano significativamente dimostrato benefici della terapia con ACE-i e ARB nella ICC. Addirittura in letteratura l'uso degli ACE-i si segnala più per gli effetti collaterali negativi che per i vantaggi dimostrati³⁵. Una recente esperienza italiana sfa questa contraddizione e mostra per la prima volta che l'associazione ACE-i + ARB migliora la prognosi di questi pazienti in termi-

ni sia di ospedalizzazioni sia, soprattutto, di mortalità³⁶.

L'ipotesi del lavoro nasce dalla considerazione che i dosaggi di ACE-i rivelatisi benefici nei pazienti con ICC nella popolazione generale erano mediamente alti e difficilmente ottenibili in dialisi dove gli ACE-i, diversamente dagli ARB, vengono rimossi in larga parte durante ogni seduta dialitica. Una migliore antagonizzazione del RAAS era presumibilmente raggiungibile associando un sartano, nel caso specifico il telmisartan titolato a 80 mg/die, alla terapia standard comprendente sempre un ACE-i ed in più del 60% dei casi un BB. Sono stati arruolati 332 pazienti in dialisi con ICC (classe NYHA II-III, LVEF < 40%), randomizzati in doppio cieco, con un follow-up medio di 36 mesi. Gli end-point primari erano singolarmente predefiniti: mortalità totale; mortalità cardiovascolare; ospedalizzazioni per ICC.

Dopo un follow-up di tre anni l'uso del telmisartan aveva ridotto significativamente ogni end-point predefinito (figure 1 e 2): la mortalità totale (35.1% versus 54.4%; $p < 0.001$), la mortalità cardiovascolare (30.3% versus 43.7%; $p < 0.001$) e soprattutto le ospedalizzazioni per ICC (33.9% versus 55.1%; $p < 0.0001$). In base alla Cox's proportional-hazards analysis, l'uso del telmisartan è stato un determinante indipendente della riduzione di mortalità totale (HR:0.51; 95% CI: 0.32-0.82; $p < 0.01$), cardiovascolare (HR:0.42; 95% CI: 0.38-0.61; $p < 0.0001$) e delle ospedalizzazioni (HR:0.38; 95% CI: 0.19-0.51; $p < 0.0001$). L'effetto avverso più frequente è stato l'ipotensione (16.3% telmisartan versus 10.7% placebo, $p < 0.01$) spesso dovuta alla contemporanea assunzione di BB (13/18 pz. nel gruppo telmisartan e 4/7 pz. nel gruppo placebo). Il timore di iperpotassiemia, sollevata da esperienze passate nella popolazione generale^{19, 20} con il doppio blocco del RAAS, nei pazienti in dialisi non ha presentato particolare rilevanza in quanto facilmente gestita da un controllo ottimale dell'acidosi, dalla dieta e da una appropriata tecnica dialitica.

A noi pare di enorme importanza la riduzione significativa di tutti gli end-point prefissati considerando che, pur in popolazioni differenti tra loro, nei trial Val-HeFT e CHARM-added non si è ottenuta una significativa riduzione

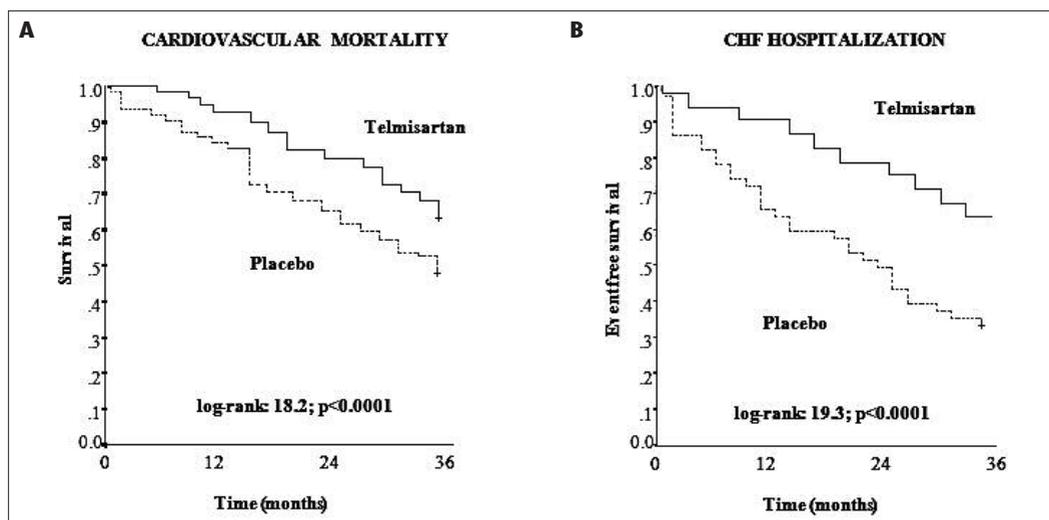


Figura 2 Curve di Kaplan-Meier per mortalità cardiovascolare (A) e ospedalizzazioni (B).

ne della mortalità totale (beneficio solo su ospedalizzazioni per ICC nel primo caso e solo mortalità cardiovascolare nel secondo nel sottogruppo di pazienti con FEVS < 40%).

Concludendo, vi è sempre più la consapevolezza che la terapia della ICC in dialisi è necessariamente poli-farmacologica, anche se l'adattamento di ogni strategia di intervento, vincen-

do ogni fatalismo prognostico e terapeutico, deve essere fondata sull'evidenza scientifica quanto sul buon senso clinico e non può prescindere dal considerare specificatamente il profilo del singolo paziente, per evitare incertezze o errori nella pratica medica quotidiana e per consentire di sfruttare al meglio i farmaci attualmente a disposizione.

BIBLIOGRAFIA

1. US Renal Data System: USRD 2000 Annual Data Report. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD, 2000
2. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(Suppl1):S1-S266
3. RITZ E, WANNER C: The challenge of sudden death in dialysis patient. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:920-929
4. HARNETT JD, FOLEY RN, KENT GM, BARRE PE, MURRAY D, PARFREY PS: Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995 Mar;47(3):884-890
5. LOCATELLI F, MARCELLI D, CONTE F, LIMIDO A, MALBERTI F, SPOTTI D: Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. The Registro Lombardo Dialisi E Trapianto. *Kidney Int* 1999 Jan;55(1):286-293
6. PACKER M: Vasodilator and inotropic drugs for the treatment of chronic heart failure: distinguishing hype from hope. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:1299-1317
7. HAMPON JR: A prospective randomised study of ibopamine in mortality and efficacy in heart failure: the PRIME-2 trial. In: Major clinical trials. Hot breaking results: new treatments for heart disease. American College of Cardiology, 45th Annual Scientific Session 1996.
8. LEVINE TB, FRANCIS GS, GOLDSMITH SR, SIMON A, COHN JN: Activity of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relationship to hemodynamic abnormalities in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1982;49:1659-1666
9. PACKER M: The neurohumoral hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:248-254
10. FRANCIS GS, COHN JN, JOHNSON G, RECTOR TS, for the V-HeFT cooperative studies group: Pla-

- sma norepinephrine, plasma renin activity and congestive heart failure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. *Circulation* 1993;87(6):V140-148
11. KAYE DM, LEFKOVITS J, JENNINGS GL, BERGIN P: Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1257-1263
 12. PACKER M, BRISTOW MR, COHN JN et Al: The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure: U.S. Carvedilol Heart Failure study group. *N Engl J Med* 1996;334:1349-1355
 13. CIBIS II Investigators and Committees: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999;349:9-13
 14. MERIT-HF Study Group: Effects of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-2007
 15. CONSENSUS trial study group: effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987;316:1429-1435
 16. The SOLVD investigators: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302
 17. PITT B, ZANNAD F, REMME WJ et Al: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *New Engl J Med* 1999;341:709-717
 18. PITT B, REMME WJ, ZANNAD F et Al for the Eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study investigators: Eplerenone, a selective aldosterone blockers, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-1321
 19. COHN JN, TOGNONI G, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotension-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-1675
 20. PFEFFER MA, SWEDBERG K, GRANGER CB, HELD P, et Al for the CHARM investigators and committees: Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-overall programme. *Lancet* 2003; 362:759-766
 21. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart Journal* 2005; 26:1115-1140
 22. LEVY D, KENCHIAIAH S, LARSON MG et Al: Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Eng J Med* 2002;347:1397-1402
 23. BLEUMINK GS, KNETSCH AM, STURKENBOOM MC et Al: Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004;25:1614-1619
 24. MCALISTER FA, EZEKOWITZ J, TONELLI M, ARMSTRONG PW: Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004 Mar 2;109(8):1004-1009
 25. ZOCCALI C, MALLAMACI F, PARLONGO S et Al: Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2002;105:1354
 26. BREWSTER UC, PERAZELLA MA: The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease. *Am J Med* 2004;116: 263-272
 27. CICE G, FERRARA L, D'ANDREA A et Al: Carvedilol increases two year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(9):1438-1444
 28. THOMAS JA, MARKS BH: Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1978; 41:233-243
 29. LEVINE TB, FRANCIS GS, GOLDSMITH SR et Al: Activity of the sympathetic nervous system and rennin angiotensin system assessed by plasma hormone level in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1982;49:1659-1666
 30. FRANCIS GS, BENEDICT C, JOHNSTONE DE et Al: A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990;82:1724-1729
 31. COHN JN, LEVINE TB, OLIVARI MT et Al: Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Eng J Med* 1984;311:819-823
 32. COLLINS AJ, FOLEY RN, HERZOG C et Al: Excerpts from the US Renal Data System 2009 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2010 Jan;55(1 Suppl 1):S1-420, A6-7
 33. METRA M, NODARI S, PARRINELLO G et Al: Marked improvement in left ventricular ejection fraction during long-term beta-blockade in patients with chronic heart failure: clinical correlates and prognostic significance. *Am Heart J* 2003;145(2):292-299
 34. CICE G, FERRARA L, DI BENEDETTO A et Al: Dilated cardiomyopathy in dialysis patients-beneficial effects of carvedilol: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(2):407-411
 35. K/DOQI Workgroup: K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005 Apr;45(4 Suppl 3):S1-153
 36. CICE G, DI BENEDETTO A, D'ISA S et Al: Effects Of Telmisartan Added To Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors On Mortality And Morbidity In Hemodialysed Patients With Chronic Heart Failure: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *J Am Coll Cardiol* 2010 in press

LO SCOMPENSO CARDIACO ACUTO ED IL TRATTAMENTO SOSTITUTIVO RENALE: DALL'ULTRAFILTRAZIONE ALL'EMODIALISI

Antonio Santoro

Divisione di Nefrologia, Dialisi ed Ipertensione. Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

Introduzione

Lo scompenso cardiaco acuto è la più frequente causa di ricovero ospedaliero nei paesi europei e nel Nord America. Il trattamento più comune degli stati di congestione con sovraccarico di liquidi è il trattamento con diuretici. Tuttavia, l'utilizzo del diuretico è spesso limitato dalla contemporanea comparsa di una insufficienza renale e dallo sviluppo di una sorta di resistenza ai diuretici stessi. Tra i farmaci ad azione diuretica, i diuretici dell'ansa sono in grado di agire, anche in presenza di insufficienza renale, impedendo il riassorbimento di sodio nel tratto ascendente dell'ansa di Henle. Malauguratamente, in seguito alla somministrazione di un diuretico dell'ansa si attiva rapidamente il feedback glomerulo-tubulare che contribuisce a ridurre la potenza dei diuretici, dando luogo ad un fenomeno di riduzione di efficacia, noto come "braking phenomenon". Inoltre, con la somministrazione cronica dei diuretici, le cellule epiteliali del tubulo contorto distale si ipertrofizzano e potenziano le loro capacità di riassorbimento del sodio. In condizioni di ipertrofia cellulare, il riassorbimento sodico viene esaltato pur in presenza di una inibizione prossimale del co-trasportatore Na-K-2Cl. Entrambi i fenomeni, il braking e l'ipertrofia tubulare, favoriscono la resistenza ai diuretici. Per ottenere efficacia diuretica occorre massimizzare le dosi. L'incremento delle dosi dei diuretici, a sua volta, può dare luogo ad ipovolemie temporanee con stimolo ulteriore del Sistema Renina Angiotensina Aldosterone e del Sistema Nervoso Simpatico. L'aumentata produzione di angiotensina e catecolamine favorisce ulteriormente la ritenzione di sodio ed acqua peggiorando lo stato di congestione. Una alternativa alle dosi diuretiche massimali può essere l'associazione del furosemide con i diuretici tiazidici. Questo al fine di ridurre l'iper-riassorbimento distale di sodio. Purtroppo questa misura può risultare

inefficace negli stadi avanzati dello scompenso cardiaco. L'ultrafiltrazione isolata invece può essere, anche in situazioni di avanzato scompenso cardiaco, una soluzione all'instaurarsi di un progressivo accumulo di acqua e sale con ovvie ripercussioni sulle performance cardio-polmonari.

L'ultrafiltrazione isolata

L'ultrafiltrazione isolata è una terapia extracorporea che non comporta scambi diffusivi di elettroliti e soluti, ma solo la rimozione di acqua plasmatica. Il concetto di rimozione dei fluidi attraverso l'ultrafiltrazione è stato formulato più di 50 anni fa da Wilelm Kolf, padre della dialisi moderna¹. Nel 1970 venne descritto il processo di ultrafiltrazione gestito con una pompa ed un circuito extracorporeo² e non molto dopo vi fu la sua applicazione in un caso di scompenso cardiaco³. Nel corso dell'ultrafiltrazione la concentrazione sodica nell'ultrafiltrato rimosso è molto simile a quella dell'acqua plasmatica, tanto che il liquido rimosso viene considerato come isonatico rispetto al plasma. Numerosi studi hanno dimostrato che l'ultrafiltrazione non modifica la concentrazione sodica del plasma a differenza dei diuretici, che, invece, favoriscono l'eliminazione di urina ipotonica riducendo in maniera inferiore il pool sodico espanso.

L'esecuzione dell'ultrafiltrazione richiede l'impianto di un catetere a due vie o in vena femorale o in giugulare e l'utilizzo di una macchina in grado di gestire per mezzo di una pompa peristaltica una circolazione extracorporea che prevede l'utilizzo di un filtro ad alta permeabilità idraulica per la rimozione dell'acqua plasmatica (figura 1). La rimozione di acqua plasmatica genera ipovolemia ed aumenti della pressione oncotica che favoriscono il refilling vascolare. L'entità del refilling vascolare dipende dal gradiente pressorio condizionato, a sua volta, da forze idrostatiche ed oncotiche a livello della parete

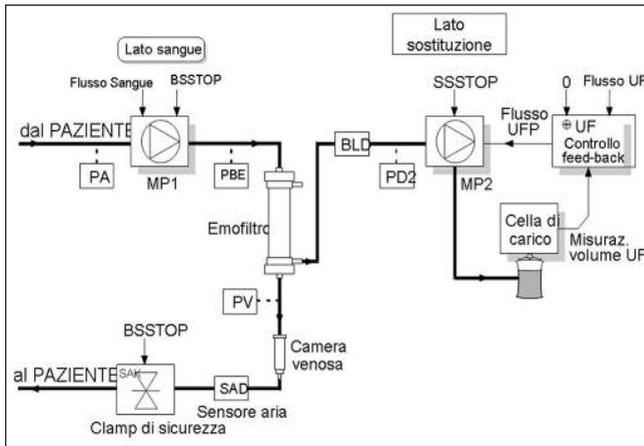


Figura 1 Rappresentazione schematica del circuito dell’ultrafiltrazione con (a destra) anche un circuito per il liquido di sostituzione.

dei capillari (figura 2). Quando il liquido rimosso al paziente uguaglia quello che dall’interstizio viene trasferito nello spazio vascolare si realizza una situazione di isovolemia, che facilita la stabilizzazione dei valori pressori. Altrimenti compare una ipovolemia che può essere destabilizzante dal punto di vista pressorio generando pericolosi collassi ipovolemici ed ischemia renale. Numerosi fattori possono interferire con il refilling vascolare e generare ipovolemie anche a non elevate velocità di rimozione dell’acqua (tabella I). In questi casi può risultare d’aiuto l’utilizzo dei sistemi “on-line” per il controllo delle variazioni relative al volume ematico al fine di proporzionare la velocità di rimozione dei fluidi al refilling vascolare e mantenere così l’euovolemia (figura 3).

Effetti emodinamici dell’ultrafiltrazione

Numerosi studi hanno dimostrato l’efficacia dell’ultrafiltrazione nell’interruzione del circolo

extra-vascolare, in particolare da quello polmonare, porta ad un rapido miglioramento dei sintomi respiratori (dispnea ed ortopnea) e degli scambi respiratori. Agostoni et Al⁴ hanno dimostrato che la rimozione di acqua a livello polmonare riduce lo stiffness delle pareti polmonari favorendone un ritorno a situazioni di maggiore elasticità, con miglioramento della performance sia polmonare sia cardiaca. Non è raro osservare in pazienti con scompenso cardiaco ed ipotensione arteriosa un aumento della pressione arteriosa a fronte della rimozione con l’ultrafiltrazione di diversi litri di acqua. In seguito all’ultrafiltrazione migliorano la resistenza allo sforzo fisico ed il consumo di ossigeno. Ciò che più sorprende è la ripresa della diuresi insieme con una nuova ed adeguata risposta ai diuretici. La ripresa della diuresi è imputabile a diversi fattori:

1. riduzione della risposta neuro-ormonale e quindi degli effettinegativi dell’angiotensina e delle catecolamine sulla ritenzione idro-sodica;
2. riduzione dello stato di sovraccarico emodinamico del ventricolo destro con riduzione del regime pressorio in vena renale e quindi miglioramento del gradiente di filtrazione a livello glomerulare;

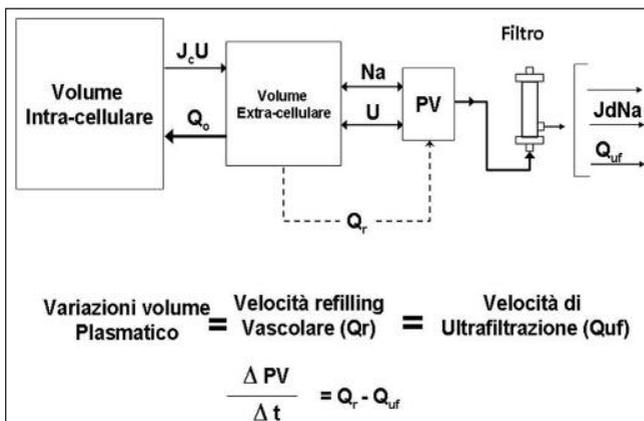


Figura 2 La rimozione di acqua plasmatica attraverso il filtro è seguita da un movimento di acqua dal settore intra ed extra cellulare verso il settore plasmatico (refilling vascolare).

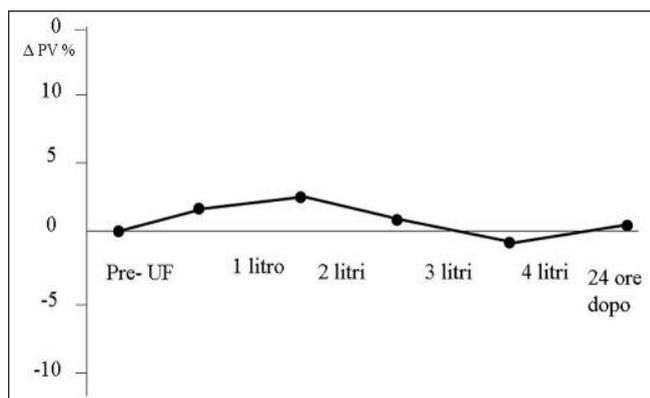


Figura 3 Variazioni del volume plasmatico in una seduta di ultrafiltrazione di tipo isovolemico con rimozione di 4 litri di ultrafiltrato.

3. aumento della perfusione renale da miglioramento delle condizioni pressorie e riduzione dell'ischemia renale e della vasocostrizione intra-renale.

Effetti clinici dell'ultrafiltrazione

Vi sono stati diversi studi di piccole dimensioni che hanno confrontato l'utilizzo dell'ultrafiltrazione con la terapia standard. Lo studio di Pepi et Al⁵ ha dimostrato la riduzione delle pressioni di riempimento sia del ventricolo sinistro sia di quello destro ed una maggiore resistenza all'esercizio fisico con la UF. Marenzi ed Agostoni^{6,7} hanno pubblicato una serie di studi volti a chiarire i vantaggi dell'ultrafiltrazione nei riguardi della terapia diuretica. In uno studio con un follow-up di 6 mesi, una sessione unica di UF era seguita da un miglioramento clinico sia dell'esercizio fisico sia del consumo di ossigeno oltre che dei parametri polmonari e respiratori. L'efficacia dell'ultrafiltrazione è stata dimostrata in diversi recenti trials. Il primo eseguito da Bart⁸ in 40 pazienti ha dimostrato non evidenti vantaggi della

Tabella 1 Fattori e meccanismi che influiscono sul refilling vascolare

1. Interferenze con la vasocostrizione arteriolare
 - Rilascio di citochine (IL1-TNF)
 - Neuropatia autonoma
 - Stress termico
2. Aumento della pressione idrostatica venulare
 - Disfunzione ventricolare destra
 - Aumentato pooling venoso
3. Deplezione del volume interstiziale
 - Erronea valutazione dello stato di iperidratazione
4. Riduzione della pressione oncotica
 - Ipoalbuminemia
 - Alterazioni del flusso linfatico

UF rispetto alla terapia diuretica nella perdita di peso corporeo, ma un significativo miglioramento dei segni clinici di insufficienza cardiaca, in particolare della dispnea già a 48 ore dall'intervento di UF. Lo studio UNLOAD di Maria Rosa Costanzo ha dimostrato (in 200 pazienti randomizzati in 2 gruppi, ultrafiltrazione verso diuretici ad alte dosi) che la UF a 48 ore si associava ad una maggiore riduzione a 90 giorni del peso corporeo e della dispnea⁹. Il dato però più significativo di questo studio era una riduzione delle ospedalizzazioni e della loro durata, nei pazienti che erano stati sottoposti ad ultrafiltrazione. A parte questi risultati positivi, resta però da chiarire se l'impiego dell'ultrafiltrazione incida realmente su mortalità e morbilità dei pazienti con scompenso cardiaco acuto. Questo ce lo potranno dire solo ampi studi di lunga durata, randomizzati e controllati.

I limiti dell'ultrafiltrazione

L'ultrafiltrazione è una metodica estremamente sicura, anche se comporta l'istallazione di un circuito extra-corporeo (figura 1) e quindi la necessità di un'anticoagulazione, nonché l'incannulazione di vasi centrali al fine di assicurare una sufficiente portata ematica. L'utilizzo di vasi periferici non è, infatti, spesso perseguibile nel paziente con scompenso cronico per povertà dell'albero vascolare degli arti superiori. Inoltre, qualora possibile, il ripetuto utilizzo per tempi prolungati di vasi periferici per l'ultrafiltrazione potrebbe pregiudicare la realizzazione di una fistola artero-venosa per emodialisi, nel caso in cui il paziente debba iniziare un trattamento emodialitico cronico. Il rischio maggiore, però, dell'ultrafiltrazione è quello di ipovolemie importanti accompagnate da ipotensione arteriosa e quindi da ischemia renale. La riduzione del flusso plasmatico renale in un rene già compromesso e vasocostretto può facilmente generare una necrosi tubulare acuta e, quindi, un'insufficienza renale organica. Diventa pertanto fondamentale

non indurre ipovolemie importanti e quindi prolungare la durata delle sedute di ultrafiltrazione, e, soprattutto, proporzionare l'entità dell'ultrafiltrazione alle variazioni relative del volume ematico. Tuttavia, lo scetticismo maggiore nei riguardi dell'ultrafiltrazione è relativo all'incapacità di questa tecnica di modificare due marcatori di laboratorio che sono fortemente associati alla mortalità, a 30 giorni e ad un anno, nel paziente con scompenso cardiaco, il BUN e l'iponatremia.

L'innalzarsi del BUN, come della creatinemia, nel paziente con scompenso può essere espressione di un reale deficit organico renale e quindi di una concomitante nefropatia, ma nella maggior parte dei casi è il risultato dell'attivazione neuroormonale tipica dello scompenso che genera un aumento del riassorbimento di urea a livello renale. Anche l'iposodiemia esprime grosso modo la stessa cosa, risultando da un eccessivo riassorbimento di acqua libera dovuto all'abnorme produzione di adiuretina. L'ultrafiltrazione per definizione rimuovendo solo acqua plasmatica altera in maniera minima sia il BUN sia il sodio plasmatico. Anche se, grazie all'attenuazione dell'iper-risposta neuro-ormonale, potrebbe avere effetti indiretti sulla riduzione del BUN e dell'iponatremia. Solo studi prospettici di lunga durata potranno darci una risposta in tal senso e dimostrare il

ruolo dell'ultrafiltrazione anche nei riguardi della mortalità. Nell'attesa di questi studi, una soluzione potrebbe essere la correzione dell'aumento del BUN e dell'iponatremia con sedute di emodialisi e di emofiltrazione. Entrambe queste metodiche assicurano un'elevata rimozione di urea e di altri soluti tossici e permettono, attraverso gli scambi ionici, di ristabilire un corretto bilancio sodico. L'emofiltrazione, rispetto all'emodialisi, ha in più il vantaggio di assicurare una maggiore stabilità cardiovascolare¹⁰ oltre che la rimozione, come anche l'emodiafiltrazione, di citochine pro-infiammatorie che possono interferire con la funzione cardiaca¹¹. A questo riguardo, anche la dialisi peritoneale potrebbe essere una valida alternativa, offrendo depurazioni adeguate e rimozioni di acqua in eccesso attraverso la membrana peritoneale in tempi lunghi e senza creare eccessivi squilibri¹². Per rispondere, però, a questi interrogativi ed in particolare riguardo a quale metodica dialitica sia preferibile nel trattamento dello scompenso cardiaco, abbiamo la necessità di nuovi studi specificatamente disegnati. Occorre, infatti, chiarirsi meglio le idee su quale sia il trattamento più opportuno per pazienti che presentano solo uno scompenso cardiaco o che hanno contemporaneamente una disfunzione renale rientrando nel grande capitolo delle sindromi cardio-renali.

BIBLIOGRAFIA

1. KOLF WJ, LEONARDS JR: Reduction of otherwise intractable edema by ultrafiltration. *Cleveland Clin Q* 1954;21:61-71
2. SILVERSTEIN MH, FORD CA, LYSAGHT MJ: Treatment of severe fluid overload by ultrafiltration. *N Engl J Med* 1974;291:747-751
3. GERHARDT RE, ABDULLA AM, MACH SJ, HUDSON JB: Isolated ultrafiltration in the treatment of refractory congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1979;139:358-359
4. AGOSTONI PG, MARENZI G, SGANZERLA P et Al: Lung-heart interaction as a substrate for the improvement in exercise capacity following body fluid volume depletion in moderate congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995;76:793-798
5. PEPI M, MARENZI GC, AGOSTONI PG et Al: Sustained cardiac diastolic changes elicited by ultrafiltration in patients with moderate congestive heart failure: pathophysiological correlates. *Br Heart J* 1993;70:135-140
6. MARENZI G, GUAZZI M, LAURI G et Al: Blood fluid withdrawal with isolated ultrafiltration effects persistent improvement of functional capacity in patients with chronic congestive heart failure. Furosemide does not produce the same results. *Cardiologia* 1994;39:763-772
7. AGOSTONI PG, MARENZI GC, PEPI M et Al: Isolated ultrafiltration in moderate congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:424-431
8. BART BA, BOYLE A, BANK AJ et Al: Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure: the relief for acutely fluid overloaded patients with decompensated congestive heart failure (RAPID-CHF). *J Am Cardiol* 2005;46:2043-2046
9. COSTANZO MR, GUGLIN ME, SALTZBERT MT et Al. UNLOAD Trail Investigators: Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:675-683
10. SANTORO A, MANCINI E, BOLZANI R et Al: The effect of on-line high-flux hemofiltration versus low-flux hemodialysis on mortality in chronic kidney failure: a small randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008;52:507-518
11. BELLOMO R, TIPPING P, BOYCE N: Interleukin-6 and interleukin-8 extraction during continuous venovenous hemodiafiltration in septic acute renal failure. *Ren Fail* 2002;17:455-466
12. CNOSSEN N, KOOMAN JP, KONINGS CJ: Peritoneal dialysis in patients with congestive heart failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006;20:ii63-66.

LA "CORSA" ALL'OSSIGENAZIONE: IL SUPPORTO VENTILATORIO NON INVASIVO E INVASIVO

Roberto Paino

3° Servizio di Anestesia di Anestesia e Rianimazione

Dipartimento Cardiovascolare, "A. De Gasperi", Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda-Milano

Introduzione

La congestione polmonare ai suoi livelli di gravità costituisce il meccanismo più frequente col quale si instaura la dispnea in corso di insufficienza cardiaca. L'aumentato lavoro respiratorio e la ridotta saturazione arteriosa sono i principali segni con i quali l'insufficienza respiratoria nel paziente cardiopatico può manifestarsi nella sua evoluzione temporale.

Una ridotta distensibilità polmonare è sostenuta dalla aumentata quota di acqua extravascolare polmonare; una maggiore ventilazione è richiesta per compensare il disequilibrio acido-base che può verificarsi in corso di sindrome da bassa portata; una ridotta ossigenazione ematica è causata dal ridotto transfer alveolo-capillare ed è potenzialmente aggravata da patologie polmonari pre-esistenti e dalla presenza di zone di parenchima polmonare interessate da atelettasia.

I pazienti con scompenso cardiaco cronico manifestano un'attivazione del "drive respiratorio"¹ che causa loro una tendenza all'iperventilazione sovrapposta ad un certo grado di alterazione restrittiva ed ostruttiva polmonare. Tali alterazioni rendono il lavoro respiratorio cronicamente più costoso soprattutto in presenza di grave limitazione della portata cardiaca. Queste alterazioni infatti richiedono l'attivazione di lavoro muscolare aggiuntivo e quindi la necessità di maggiore perfusione ematica alla muscolatura respiratoria rispetto ai soggetti normali. A fronte della limitata portata cardiaca sviluppata, questi pazienti sono però in grado di soddisfare tale necessità dirottando parte del flusso ematico da altri distretti corporei.

La riduzione del lavoro respiratorio attraverso il supporto respiratorio meccanico nei pazienti con scompenso cronico congestizio durante attività fisica moderata determina incremento del flusso ematico alla muscolatura

degli arti inferiori con riduzione della sensazione di fatica. Al contrario, una condizione che richiede aumentato lavoro respiratorio non provoca loro variazioni di portata né sistemica né distrettuale agli arti inferiori. Ciò induce a ritenere che la muscolatura dell'apparato respiratorio di questi pazienti in condizioni basali riceva parte del flusso ematico a spese della muscolatura dell'apparato locomotore e che l'ottimizzazione della portata distrettuale della muscolatura respiratoria è già cronicamente attivata².

L'ipossia grave comporta una sensibile limitazione nello svolgere attività fisica e nel conseguente consumo di ossigeno con il coinvolgimento di tutto il sistema di trasporto dall'aria ambiente ai mitocondri, luogo di utilizzo dell'ossigeno, lungo una serie di tappe nota come "cascata dell'ossigeno". Nei soggetti adattati all'alta quota l'esposizione ad una PO_2 ambientale di circa 50-55 mmHg (8.800 m slm) riduce l'attività fisica al 25% di quella realizzabile al livello del mare (160 mmHg). In soggetti non adattati il persistere per alcune ore di una pressione parziale di ossigeno nel sangue arterioso (PaO_2) di 30 mmHg o poco meno può essere causa di morte³.

In risposta all'ipossia l'organismo attiva una complessa macchina che coinvolge il sistema adrenergico e l'attivazione dei centri di controllo respiratori e cardiovascolari⁴. I meccanismi con i quali si può realizzare l'ipossiemia comprendono, oltre che la riduzione della frazione inspirata di ossigeno, la ridotta diffusione alveolare che è causa di desaturazione da sforzo, la limitazione della portata cardiaca e la limitazione della diffusione dell'ossigeno tissutale.

I pazienti con scompenso cardiaco acuto costituiscono una popolazione con un certo grado di eterogeneità sia per il diverso profilo di presentazione clinica⁵ che per diversi meccani-

smi fisiopatologici: insufficienza cardiaca cronica scompensata, edema polmonare acuto, insufficienza cardiaca su base ipertensiva, shock cardiogeno, insufficienza ventricolare destra isolata, sindrome coronarica acuta.

L'edema polmonare acuto e l'esaurimento muscolare costituiscono i quadri clinici estremi con i quali si realizza l'insufficienza respiratoria in corso di scompenso cardiaco acuto che conduce al ricorso del supporto respiratorio.

L'assistenza in corso di insufficienza respiratoria si compone di inquadramento clinico, continue rivalutazioni orientate, monitoraggio dei parametri utili e terapia essenzialmente rivolta a correggere la causa primitiva e a ridurre le principali alterazioni con farmaci e supporti fino ad ottenere l'autonomia respiratoria del paziente. In altre parole sia l'intraprendere la terapia di supporto respiratorio che lo svezzare il paziente da questa sottendono a decisioni strettamente congiunte a quelle da cui il supporto emodinamico dipende.

La ventilazione non invasiva

L'utilizzo della ventilazione non invasiva (NIV) nei quadri acuti viene da tempo incoraggiato nell'intento di evitare le complicanze associate alla ventilazione invasiva con intubazione tracheale. Queste ultime sono ampiamente descritte dalla letteratura e comprendono prevalentemente quelle locali legate ai possibili decubiti laringo-tracheali, quelle legate alla colonizzazione batterica di seni paranasali e polmoni e quelle funzionali legate alla transitoria compromissione di fonazione e deglutizione.

In una selezionata tipologia di pazienti la NIV, evitando tali complicanze, può rendere più agevole lo svezamento dall'assistenza respiratoria dopo l'episodio di insufficienza respiratoria acuta.

Sulla scia dell'assistenza respiratoria ai pazienti colpiti dalla poliomielite bulbare nei primi anni '50, la ventilazione non invasiva a pressione negativa era l'unica modalità di assistenza respiratoria che potesse essere attuabile al di fuori di una sala operatoria. La possibilità di garantire la pervietà delle vie aeree con un tubo tracheale e lo sviluppo dei ventilatori meccanici hanno successivamente reso la ventilazione a pressione positiva superiore e più dif-

fusa per lungo tempo fino agli anni recenti. Negli ultimi 25 anni lo sviluppo di presidi di connessione al paziente diversi dal tubo tracheale, più confortevoli, affidabili e meno costosi ha consentito la riscoperta della ventilazione non invasiva mantenendo il criterio di utilizzo dell'assistenza a pressione positiva, particolarmente dedicata al trattamento dei pazienti con sindrome delle apnee notturne e quelli affetti da patologie neuro-muscolari.

L'utilizzo della NIV in condizioni di insufficienza respiratoria acuta richiede oggi una attenta selezione del paziente per evitare complicanze da inappropriato utilizzo.

La NIV viene comunemente definita come terapia di supporto sostitutiva alla intubazione tracheale e viene utilizzata:

- come CPAP (continuous positive airway pressure) che fornisce supporto espiratorio determinando aumento della capacità funzionale residua, riduzione delle atelettasie, riduzione dello shunt intra-polmonare e riduzione del lavoro respiratorio per miglioramento della distensibilità polmonare;
- come BiPAP (bi-level positive airway pressure) che fornisce sia supporto espiratorio (gli stessi effetti della CPAP) sia inspiratorio poiché costituisce fonte di lavoro erogato al paziente alleggerendolo del proprio lavoro respiratorio. Con la BiPAP il paziente può coordinare il proprio ciclo respiratorio, chiudendo le vie durante la somministrazione della pressione positiva.

Quando utilizzare il trattamento ventilatorio

Sebbene esistano criteri estremi ben definiti per il ricorso alla ventilazione meccanica invasiva come la necessità del controllo completo delle vie aeree, l'ipossia grave o l'inadeguata attività neuro-muscolare, è bene che prevalga l'inquadramento clinico e la rivalutazione temporale centrata prioritariamente sulle condizioni emodinamiche e sulla meccanica respiratoria in tutte le situazioni in cui si sta realizzando un quadro di insufficienza respiratoria acuta cardiogena e la necessità di un supporto respiratorio.

La dispnea, sebbene nel paziente con broncopneumopatia cronica non si correli sempre con il grado di insufficienza respiratoria e con

i livelli di ritenzione di CO_2 , nel paziente con insufficienza respiratoria cardiogena è di grande rilievo. Il monitoraggio della saturazione arteriosa (SaO_2) condotto con sensore transcutaneo fornisce informazioni sulla PaO_2 e sulle sue possibili variazioni al variare della frazione inspirata di ossigeno (FiO_2). Ma è l'impegno meccanico respiratorio, indicativo del lavoro muscolare che il paziente sta compiendo, il vero indicatore di insufficienza respiratoria che da latente può divenire manifesta e che indirizza al ricorso dell'assistenza respiratoria. In condizioni di aumentato lavoro sostenuto dal paziente una emogasanalisi può rivelare ancora adeguati valori di PaO_2 e valori subnormali di pressione parziale di anidride carbonica (PaCO_2) a significare lo stato di iperventilazione compensatoria da parte del paziente in condizioni di ipoperfusione sistemica. In questi casi potranno essere evidenti gli indicatori emogasanalitici di una acidosi metabolica e valori sovranormali di lattato ematico.

La NIV viene utilizzata per fornire temporaneamente ossigenazione e ventilazione e non è considerata una soluzione definitiva per il controllo delle vie aeree. La NIV è rivolta al paziente in grado di collaborare e con un'anatomia adeguata all'utilizzo dei presidi.

Molti studi considerano la NIV come una componente strategica per l'insufficienza respiratoria in maniera indipendente dalla patologia sottesa a questa.

Lo studio "ADHERE" ha validato la sicurezza della NIV rispetto alla ventilazione invasiva su 2.430 pazienti con scompenso cardiaco riacutizzato evidenziando che, quando non controindicata, il ricorso iniziale alla NIV anche prima dell'intubazione tracheale non costituisce rischio per il paziente e consente immediata sinergia con una tempestiva terapia medica cardiocinetica⁶.

La NIV è stata definita come tecnica di ventilazione estremamente efficace, ma il suo utilizzo in pazienti con infarto miocardico acuto

merita cautela⁷. Gli studi eseguiti sui pazienti con edema polmonare acuto sia la NIV che la CPAP migliorano i parametri vitali monitorizzati e gli scambi gassosi ed entrambe le modalità contribuiscono a ridurre la percentuale di pazienti sottoposti ad intubazione tracheale rispetto alla sola ossigeno-terapia⁸.

La maggior parte dei pazienti può essere trattata inizialmente con CPAP per ottimizzare saturazione e lavoro respiratorio, ma poiché la NIV riduce più rapidamente la PaCO_2 questa va utilizzata prioritariamente nei pazienti ipercapnici se non necessitano di ventilazione invasiva⁹.

Criteri di esclusione per CPAP/NIV

1. deterioramento dello stato neurologico;
2. rischio elevato di inalazione;
3. intolleranza al dispositivo (maschera);
4. ARDS (diagnosi clinica);
5. ipossiemia refrattaria che richiede intubazione tracheale immediata;
6. instabilità emodinamica (ipotensione/bassa portata);
7. aritmie ventricolari maligne;
8. sanguinamento gastrointestinale;
9. arresto respiratorio;
10. arresto cardiaco.

Conclusioni

La NIV è un mezzo efficace per ridurre il ricorso e le sue complicanze all'intubazione tracheale nei pazienti con edema polmonare acuto. I criteri di insuccesso della NIV e di successiva necessità di ventilazione invasiva devono essere tenuti in considerazione soprattutto nei pazienti al primo episodio di insufficienza respiratoria poiché questa evenienza si associa a maggiore mortalità e ciò induce a considerare l'estrema utilità di una corretta indicazione alla NIV, di un attento monitoraggio del paziente ed di un tempestivo passaggio da NIV a intubazione tracheale quando necessario¹⁰.

BIBLIOGRAFIA

1. OLSON TP, SNYDER EM: Exercise disordered breathing in chronic heart failure. *Exerc Sport Sci Rev* 2006;34:194-201
2. OLSON TP, JOYNER MJ, DIETZ NM: Effects of respiratory muscle work on blood flow distribution during exercise in heart failure. *J Physiol* 2010;588(Pt 13):2487-2501
3. FAVRET F, RICHALET JP: Exercise and hypoxia: the role of the autonomic nervous system. *Respiratory Physiology and Neurobiology* 2007;158: 280-286
4. RICHALET JP: The heart and adrenergic system. In: SUTTON JR, COATES G, REMMERS JE: Hypoxia. *The Adaptations*, Dekker Philadelphia, PA 1990:231-245
5. METRA M: Acute heart failure: multiple clinical profiles and mechanisms require tailored therapy. *Int J Cardiol* 2010. In press
6. TALLMAN TA et Al: Noninvasive ventilation outcomes in 2.430 acute decompensated heart failure patients: an ADHERE Registry Analysis. *Acad Emerg Med* 2008;15:355-362
7. WYSOCKI M: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: better than continuous positive airway pressure? *Intensive Care Medicine* 1999;25:1-42
8. MEHTA S: Noninvasive ventilation in patients with acute cardiogenic pulmonary edema. *Respiratory Care* 2009;54(2):186-195
9. MEHTA S, JAY GD, WOOLARD RH: Randomized prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Critical Care Medicine* 1997;25:620-628
10. DEMOULE A: Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Int Care Med* 2006;32:1756-1765

COME VALUTARE OGGI IL PROFILO EMODINAMICO DEL PAZIENTE IN TERAPIA INTENSIVA

Pier Luigi Temporelli

Divisione di Cardiologia Riabilitativa, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Presidio di Torino

Introduzione

Il principale ruolo riconosciuto all'ecocardiografia è la capacità di una facile, poco costosa e affidabile valutazione diagnostica e prognostica dei pazienti con diverse forme di cardiopatia, da quella ischemica nella sua manifestazione acuta infartuale alla forma cronica dello scompenso cardiaco per citare solo quelle a maggiore prevalenza^{1, 2}. Le informazioni sul volume e sulla funzione sistolica e diastolica delle camere ventricolari e sulla morfologia e funzione degli apparati valvolari consentono di conoscere la patologia di base e di capire il meccanismo che ha determinato il quadro clinico della manifestazione clinica in osservazione. Inoltre, lo studio della funzione cardiaca e soprattutto la valutazione non-invasiva del profilo emodinamico sono in grado di aiutare il clinico nella complessa arte della stratificazione prognostica, fondamentale non solo per definire il follow-up del paziente ma anche per identificare la migliore strategia terapeutica, sia farmacologica che non. Ad esempio, la terapia del paziente con scompenso cardiaco in fase acuta si basa in generale sull'uso di farmaci che hanno dimostrato di poter incidere significativamente sulla storia naturale della malattia. Ogni paziente è però caratterizzato da condizioni funzionali ed emodinamiche diverse, per cui a parità di funzione sistolica questi soggetti possono avere una diversa "stiffness" ventricolare, diversi livelli di pressione atriale sinistra o un diverso grado di funzione contrattile ventricolare destra che li può rendere "responders" o meno alle terapie standard. Un esempio classico è costituito dai diuretici, farmaci necessari per ridurre la congestione ma il cui uso successivo nella fase post-acuta può avere importanti effetti dannosi sulla funzione renale, sul bilancio elettrolitico e soprattutto sulla attivazione neuro-ormonale che gioca un

ruolo cruciale nella progressione della cardiopatia. La diffusa abitudine di modificare la dose del diuretico sulla scorta di variabili purtroppo poco sensibili e aspecifiche, come i sintomi e i segni obiettivi, spesso ingannevoli, potrebbe essere affinata da una tecnica come l'ecocardiografia qualora fosse in grado di dare specifici segnali di congestione sistemica e polmonare. Ciò sarebbe oltremodo utile perché fattibile al letto del paziente, spesso scarsamente mobilizzabile e gestibile nella fase di acutizzazione, ad esempio durante ospedalizzazione nelle terapie intensive. Una valutazione emodinamica ecocardiografica totalmente non-invasiva sarebbe dunque un valido strumento nelle mani del clinico dell'acuzie perché lo faciliterebbe nelle scelte terapeutiche e nei processi decisionali.

Nelle prossime pagine si entrerà nel dettaglio della stima non-invasiva delle principali variabili emodinamiche attraverso l'ecocardiografia Doppler.

Stima della pressione capillare polmonare

Il parametro sicuramente più importante nel determinare i sintomi espressivi di congestione polmonare e nello stesso tempo più utile da conoscere per le sue ripercussioni cliniche e prognostiche è senza dubbio la pressione capillare polmonare (PCP), "wedge" per gli anglosassoni. È ormai ampiamente riconosciuto e unanimemente accettato che la stima di tale parametro è oggi facilmente e affidabilmente ottenibile attraverso la valutazione della funzione diastolica con la metodica eco-Doppler³⁻⁵.

Le condizioni che possono generare le alterazioni della funzione diastolica sono riconducibili a due fondamentali processi: quelli che comportano un'aumentata resistenza al riempimento ventricolare e quelli che riguardano le alterazioni del processo di rilasciamento. Le al-

terazioni della "compliance" ventricolare possono far seguito sia ad alterazioni della geometria ventricolare che ad alterazioni delle caratteristiche intrinseche del tessuto miocardico. Una riduzione della compliance ventricolare può essere anche l'effetto di alterazioni funzionali, come quelle dovute a difetti nell'apporto energetico o a fattori estrinseci al miocardio. In tutte queste condizioni, a causa dell'aumentata resistenza opposta dal ventricolo al suo riempimento, il normale afflusso di sangue avviene al prezzo di un aumento delle pressioni di riempimento ventricolare.

Dato che ai difetti della funzione diastolica possono corrispondere diversi quadri di compromissione funzionale e riflettere un diverso significato prognostico, recentemente è stata proposta una loro classificazione secondo livelli di gravità crescente: 1) l'anormalità diastolica, 2) la disfunzione diastolica, 3) lo scompenso cardiaco diastolico. L'anormalità diastolica riguarda i disturbi della diastole che non comportano un aumento delle pressioni di riempimento ventricolare. La disfunzione diastolica può essere definita come l'incapacità del ventricolo sinistro di accogliere il sangue alle normali pressioni di riempimento ventricolare, in maniera tale da mantenere una gettata sistolica appropriata. In presenza di un'elevazione delle pressioni di riempimento, sono sufficienti modeste variazioni della volemia, del riassorbimento di liquidi dall'interstizio o aumenti del tono venoso per provocare uno stato di congestione polmonare.

Lo standard di riferimento per la stima delle pressioni di riempimento è rappresentato dal cateterismo cardiaco destro. L'aumento delle pressioni di riempimento consiste in: pressione telediastolica ventricolare sinistra > 16 mmHg e PCP > 12 mmHg. Un valore di PCP > 15 mmHg è considerato clinicamente rilevante. L'affermazione delle tecniche ecocardiografiche ha fatto dello studio Doppler del flusso transmitralico lo strumento di scelta per la definizione delle anomalie della funzione diastolica. Nella classica suddivisione della disfunzione diastolica in base ai gradi, è evidente come essa si sviluppi a partire dal quadro di alterato rilasciamento, alla pseudonormalizzazione per finire con il profilo restrittivo reversibile e irreversibile. Un punto molto importante riguarda la possibilità di differenziare un flus-

so transmitralico normale da uno pseudonormalizzato; da questo punto di vista notevole utilità hanno assunto tecniche Doppler quali lo studio del flusso venoso polmonare, il tissue Doppler imaging (TDI) e il Color M-mode flow propagation velocity. Un prolungamento del tempo di rilasciamento isovolumetrico, un'inversione del rapporto E/A e un prolungamento del tempo di decelerazione dell'onda E (EDT) > 220 msec sono l'espressione di un'alterazione del rilasciamento. Gli aumenti della velocità dell'onda E mitralica, un incremento del rapporto E/A e soprattutto un valore di EDT < 150 ms identificano con notevole accuratezza i pazienti con pressioni di riempimento elevate. In pazienti con insufficienza cardiaca sistolica è possibile una stima quantitativa non invasiva della PCP attraverso l'applicazione di formule derivate dalle cosiddette equazioni multivariate. L'introduzione di nuove tecniche di imaging, in particolare il TDI, ha permesso di identificare la compromissione della funzione diastolica abbinando la stima delle velocità di flusso transmitralico con le velocità tissutali in fase protodiastolica; dal valore delle velocità tissutali, E_m , e dal rapporto E/E_m è stato possibile ricavare informazioni tanto sulle alterazioni del rilasciamento che sull'aumento delle pressioni di riempimento. È oggi universalmente accettato che in presenza di disfunzione sistolica l'EDT è da solo in grado di predire con buona affidabilità la PCP^{4,6} e che le sue variazioni (leggi prolungamento significativo rispetto al basale) in seguito ad interventi terapeutici in acuto e in cronico identificano pazienti con una prognosi significativamente migliore.

Mentre nei pazienti con scompenso cardiaco sistolico un flusso transmitralico da alterato rilasciamento riflette valori normali delle pressioni di riempimento nella grande maggioranza dei pazienti, questo non è il caso dei pazienti con storia di scompenso cardiaco a funzione sistolica conservata, dove un flusso transmitralico da alterato rilasciamento è non di rado associato ad un incremento delle pressioni di riempimento⁶. Nonostante i numerosi tentativi effettuati, nessun singolo parametro eco-Doppler è risultato in grado di identificare l'aumento delle pressioni di riempimento in questi pazienti. Per tale motivo sono stati recentemente proposti vari algoritmi diagnostici per

l'identificazione dell'aumento della pressione capillare polmonare nei pazienti con storia di scompenso cardiaco e frazione di eiezione conservata. In sostanza, nei pazienti che presentano un valore intermedio di E/E_m (la cosiddetta "zona grigia"), l'integrazione con le dimensioni atriali sinistre (o del flusso venoso polmonare) e con le pressioni polmonari è in grado di identificare la presenza di valori elevati di PCP⁷.

Stima della pressione atriale destra e delle pressioni nel circolo polmonare

Dopo la stima accurata delle pressioni di riempimento ventricolare sinistro, altri parametri importanti da conoscere nel paziente cardiopatico in fase acuta di ospedalizzazione specie per scompenso o in stato di shock sono la pressione in atrio destro e le pressioni nel piccolo circolo. Nei pazienti con scompenso cardiaco di grado avanzato o refrattario, ad esempio, la corretta stima delle pressioni nel circolo polmonare è di cruciale importanza per la gestione farmacologica e non del paziente e per una sua più accurata stratificazione prognostica.

La stima della pressione atriale destra (PAD) è tra l'altro un requisito necessario per il calcolo delle pressioni in arteria polmonare. Inoltre, la PAD normale (< 8 mmHg) è di per sé un obiettivo da raggiungere nel trattamento del paziente con scompenso cardiaco acuto o recidivato⁸. Anche in questo caso, il monitoraggio invasivo mediante emodinamica delle sezioni destre rappresenterebbe il *gold standard*, ma con tutti i limiti invasivi e logistici della metodica. All'opposto, il metodo clinico basato sulla stima dell'altezza del polso venoso giugulare è estremamente semplice ed economico, ma anche del tutto approssimativo. Anche l'aggiunta di un valore prefissato di PAD (10 o 15 mmHg) ai gradienti pressori transtricuspidalico e transpolmonare porta ad una misura non invasiva non sufficientemente accurata delle pressioni in arteria polmonare. Per tale motivo sono stati proposti diversi metodi alternativi, tra i quali i più diffusi sono senza dubbio quelli che utilizzano la correlazione indiretta tra PAD ed alcuni parametri ecocardiografici mono e bidimensionali, ad esempio la visualizzazione delle dimensioni e del collasso inspiratorio della vena cava inferiore⁹. In base

alle dimensioni della vena cava inferiore e alla sua collassabilità inspiratoria la PAD può essere stimata < 5 mmHg, 10 mmHg o 20 mmHg. Va ricordato tuttavia che la presenza di vena cava inferiore normale non esclude necessariamente una PAD elevata. Tra i metodi di analisi Doppler utili per la stima della PAD va segnalato quello basato sulla misurazione della frazione di riempimento sistolico delle vene epatiche calcolato come il rapporto tra l'integrale della curva velocità-tempo dell'onda sistolica e la somma degli integrali delle curve sistolica e diastolica del flusso venoso polmonare. La correlazione tra questo parametro e la PAD media si è dimostrata molto elevata ($r = 0.92$) in pazienti selezionati. In pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco, anche in fase acuta, sia in ritmo sinusale che in fibrillazione atriale ed indipendentemente dall'entità del rigurgito tricuspidalico, è stata dimostrata una stretta correlazione lineare tra l'accelerazione protodiastolica del flusso diastolico tricuspidalico e la PAD media ($r = 0.98$). Questo parametro, peraltro molto semplice da ottenere, permette una stima quantitativa accurata del valore di PAD sia in condizioni basali che dopo variazioni acute di carico¹⁰.

La stima eco-Doppler delle pressioni polmonari, o meglio del gradiente ventricolo-atriale destro, è ben nota e disponibile da molti anni e si basa sulla misurazione mediante Doppler continuo della velocità del flusso di rigurgito tricuspidalico o polmonare^{11, 12}. Applicando l'equazione di Bernoulli semplificata ($P = 4V^2$), dove P è la pressione endocavitaria e V è la velocità massima del flusso di rigurgito tricuspidalico e polmonare misurata al Doppler, è possibile ricavare dalle velocità il gradiente pressorio tra ventricolo ed atrio destro o tra polmonare e ventricolo destro. Aggiungendo alla misura della pressione generatrice del flusso una stima (ecocardiografica) della pressione atriale destra si ottiene la stima della pressione sistolica e diastolica in arteria polmonare. Il principio fisico su cui si basa la procedura sopra descritta è solido ma non scevro di possibili errori. Nell'equazione la velocità è al quadrato e gli errori di misura, soprattutto per velocità elevate, possono venire magnificati. L'accuratezza della misura Doppler delle velocità di flusso dipende inoltre dall'allineamento tra la direzione del rigurgito tricuspida-

lico ed il fascio esplorante e per angoli $> 30^\circ$ si possono verificare sostanziali errori di misura. Questi problemi risultano poi amplificati nella determinazione della pressione diastolica in polmonare mediante lo studio del flusso di rigurgito polmonare. In letteratura, la stima della pressione sistolica in arteria polmonare viene riportata come fattibile in circa il 60-75% dei casi mentre quella diastolica in percentuali che vanno dal 40 al 90%¹³.

La portata cardiaca

Anche se meno emodinamicamente rilevante rispetto alla "wedge", alla pressione atriale destra e alle pressioni nel circolo polmonare, un altro parametro utile nella gestione del paziente acuto ricoverato nelle nostre terapie intensive è la portata cardiaca. Teoricamente, il modo più semplice per misurare la gittata sistolica è calcolare la differenza tra il volume telediastolico ed il volume telesistolico del ventricolo sinistro. In ecocardiografia, questo metodo che sfrutta la sola tecnica mono o bi-dimensionale non è considerato affidabile. In alternativa, la gittata sistolica può essere stimata combinando misure monodimensionali e Doppler usando il cosiddetto metodo "eco-Doppler" basato sul principio idraulico che la portata è il prodotto della sezione di un vaso per la velocità di scorrimento del liquido nel vaso stesso nell'unità di tempo. Tale metodo è stato confrontato con metodiche invasive di riferimento sia in studi sperimentali che clinici e si è rivelato accurato e riproducibile¹⁴. Nell'uomo, in particolare, la portata cardiaca misurata a livello valvolare aortico è ritenuta la misura più affidabile e riproducibile tra quelle possibili con tecnica

ecocardiografica quando confrontata con il metodo di Fick o con la termodiluizione (coefficienti di correlazione nei vari studi tra 0.75 e 0.98) ed è stata quella proposta e più largamente utilizzata nella pratica clinica anche in virtù della capacità di stimare accuratamente nel singolo paziente le modificazioni prodotte dagli interventi terapeutici¹⁵. Nei pazienti con scompenso cardiaco, in particolare, la portata cardiaca misurata con metodo eco-Doppler a livello aortico ha un grado di concordanza molto elevato con le misurazioni invasive (r 0.91 – 0.97) riproducendo meglio quanto rilevato con il metodo di Fick che con la termodiluizione e dimostrando ottima accuratezza nella stima delle variazioni acute indotte dalle manipolazioni del carico emodinamico e buona riproducibilità inter-intraosservatore.

La valutazione della portata cardiaca ha importanti implicazioni diagnostiche e terapeutiche. Valori di portata cardiaca particolarmente bassi possono indurre il clinico ad iniziare un trattamento anticoagulante, incrementare l'uso di vasodilatatori, così come l'evidenza di differenze di portata cardiaca nel tempo è utile a valutare criticamente gli effetti del trattamento farmacologico impostato.

Conclusioni

L'ecocardiografia Doppler è attualmente in grado di predire accuratamente il profilo emodinamico al letto del paziente e di aiutare pertanto il clinico nelle scelte terapeutiche e nella stratificazione prognostica. A buon diritto, l'ecocardiografia Doppler può essere oggi definita l'alternativa non-invasiva al catetere di Swan-Ganz¹⁶.

BIBLIOGRAFIA

1. TASK FORCE FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE AND CHRONIC HEART FAILURE 2008 OF EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, DICKSTEIN K, COHEN-SOLAL A, FILIPPATOS G et Al: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388-2442
2. SENNI M, RODEHEFFER RJ, TRIBUILLOY et Al: Use of echocardiography in the management of congestive heart failure in the community. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:164-170
3. LESTER SJ, TAJIK AJ, NISHIMURA RA, OH JK, KHANDHEIRA BK, SEWARD JB: Unlocking the mysteries of diastolic function: Deciphering the Rosetta stone 10 years later. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:679-689

4. GIANNUZZI P, IMPARATO A, TEMPORELLI PL et Al: Doppler-derived mitral deceleration time of early filling as a strong predictor of pulmonary capillary wedge pressure in postinfarction patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1630-1637
5. NAGUEH S, APPLETON CP, GILBERT TC et Al: Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165-193
6. YAMAMOTO K, NISHIMURA RA, CHALIKI HP, APPLETON CP, HOLMES DR JR, REDFIELD MM: Determination of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease: the critical role of left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1819-1826
7. DINI FL, BALLO P, BADANO L et Al: Validation of an echo-Doppler decision model to predict left ventricular filling pressure in patients with heart failure independently of ejection fraction. *Eur J Echocardiogr* 2010, published ahead of print, April 17
8. STEVENSON LW: Are hemodynamic goals viable in tailoring heart failure therapy? Hemodynamic goals are relevant. *Circulation* 2006;113:1020-1027
9. KIRCHER BJ, HIMELMAN RB, SCHILLER NB: Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am J Cardiol* 1990;66:493-496
10. SCAPELLATO F, ELEUTERI E, TEMPORELLI PL et Al: Doppler-derived acceleration rate of right ventricular early filling as a measurement of right atrial pressure in chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;81:513-515
11. YOCK PG, POPP RL: Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984;70:657-662
12. MASUYAMA T, KODAMA K, SATO H, NANTO S, INOUE M: Continuous-wave Doppler echocardiographic detection of pulmonary regurgitation and its application to noninvasive estimation of pulmonary artery pressure. *Circulation* 1986;74:484-492
13. BORGESON DD, SEWARD JB, MILLER FA JR, OH JK, TAJIK AJ: Frequency of Doppler measurable pulmonary artery pressures. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:832-837
14. MAGNIN PA, STEWART J, VON RAMM O, KISSLO JA: Combined Doppler and phased-array echocardiographic estimation of cardiac output. *Circulation* 1981;63:388-392
15. LOEPPKY JA, HOEKENGA DA, GREENE ER, LUFT UC: Comparison of non-invasive pulsed Doppler and Fick measurement of stroke volume in cardiac patients. *Am Heart J* 1984;107:339-346
16. TEMPORELLI PL, SCAPELLATO F, ELEUTERI E, IMPARATO A, GIANNUZZI P: Doppler echocardiography in advanced systolic heart failure: a noninvasive alternative to Swan-Ganz catheter. *Circ Heart Fail* 2010;3:387-394

MODELLO ORGANIZZATIVO MULTIDISCIPLINARE PER IL TRATTAMENTO DELLO SCOMPENSO ACUTO

Marco Lanfranconi

Divisione di Cardiocirurgia, Dipartimento Cardiovascolare "A. De Gasperis", Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda-Milano

Lo shock cardiogeno (SC) viene definito come uno stato clinico caratterizzato dalla ipoperfusione tissutale provocata da una insufficienza cardiaca acuta; lo stesso quadro clinico ed emodinamico si riscontra nella Sindrome da Bassa Portata (SBP) grave; non vi è un confine preciso tra SC e SBP grave ma sono due situazioni simili legate tra loro da un "continuum". Riteniamo quindi corretto trattare lo SC e la SBP grave come un'unica entità in quanto la fisiopatologia è del tutto simile al di là delle definizioni.

Lo SC è caratterizzato dal rapido inizio di segni e sintomi da alterata funzione cardiaca. È una situazione in cui il paziente è ad altissimo rischio di mortalità e che richiede un trattamento tempestivo ed efficace.

Molto frequentemente lo SC si instaura nell'ambito delle Sindromi Coronariche Acute (SCA) e particolarmente nell'Infarto Miocardico Acuto (IMA) ma vi sono anche altre patologie altrettanto importanti che possono condurre allo SC. L'insufficienza cardiaca acuta può essere causata da una disfunzione sistolica, diastolica, da alterazioni del ritmo, alterazioni del precarico e del postcarico. Qualunque sia la causa scatenante il riconoscimento ed il trattamento devono essere tempestivi onde evitare che l'ipoperfusione degli organi bersaglio – cervello, rene, fegato, polmone – provochi un danno d'organo, singolo o multiplo che può diventare irreversibile compromettendo così la prognosi. Lo SC è infatti la causa di morte più comune nei pazienti ospedalizzati con IMA; la mortalità riportata è compresa tra 50% e 80%¹.

Lo SC è caratterizzato da un'estrema gravità del quadro, dalla necessità di interventi terapeutici e diagnostici tempestivi e dalla varietà di patologie scatenanti lo SC stesso; tutto ciò necessita di un approccio multidiscipli-

nare coordinato. Si avverte quindi la necessità di un approccio diagnostico e terapeutico integrato che segua un percorso clinico definito con indicazioni precise e condivise delle modalità e dei tempi dei vari step diagnostici e terapeutici.

La definizione di SC non è uniforme nella letteratura che tratta di questo argomento pur essendo chiaro il concetto clinico di inadeguata perfusione tissutale dovuta a una disfunzione cardiaca.

Lo SC può essere definito sia con criteri clinici che emodinamici. La definizione clinica nasce dagli effetti della ridotta gettata cardiaca e la conseguente evidenza di ridotta perfusione tissutale pur in presenza di una adeguataolemia: cianosi/pallore – diaforesi – estremità ipotermiche – polsi periferici iposfigmici – sensorio alterato – oliguria (Quantità Urine < 0,5 ml/kg/h).

La definizione emodinamica si basa su dati strumentali: Pressione Arteriosa Sistolica < 90mmHg per più di 30' – Indice Cardiaco < 2 lt/min/m² – SVO₂ < 60% – Lattato ≥ 2 mMol/lt.

È da sottolineare che parametri quali la SVO₂ ed il Lattato sono facilmente ottenibili dal monitoraggio invasivo di base, rispettivamente dal sangue arterioso prelevato dalla via di monitoraggio cruenta della pressione arteriosa e dal sangue venoso prelevato dal catetere venoso centrale. La determinazione dell'Indice Cardiaco necessita del cateterismo dell'arteria polmonare tramite catetere di Swan-Ganz che non è solitamente posizionato nei pazienti nelle fasi di presentazione dello SC.

L'eziologia dello SC è varia e possiamo sommariamente dividerla tra cause cardiache e cause non cardiache che sono riportate in tabella I.

Tabella I

Cause Cardiache	Cause non Cardiache
- SCA	- Infezioni
- Grande estensione area ischemica	- PNX iperteso
- Complicanze meccaniche IMA	- IRA con sovraccarico di volume
- Sfavorevole evoluzione post rivascolarizzazione	- Farmaci: no compliance, droghe, alcool
- Scompenso acuto in preesistente miocardiopatia	- Feocromocitoma
- Miocardite acuta	- Grave danno cerebrale
- Peri-partum	- Sindromi da alta portata
- Aritmie	- Sepsì / SIRS
- Crisi Ipertensiva	- Tireotossicosi
- Valvulopatie – Dissecazione aortica – Tamponamento cardiaco	- Anemia
- Post-cardiotomy	- Shunt

SCA = Sindrome Coronarica Acuta; IMA = Infarto Miocardico Acuto; PNX = Pneumotorace; IRA = Insufficienza Renale Acuta; SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome

Fisiopatologia dello shock cardiogeno

Le alterazioni delle funzioni cellulari indotte dallo shock costituiscono il risultato finale di un processo che può essere scatenato da una molteplicità di stimoli diversi. Durante le fasi iniziali dello shock l'organismo attiva una serie di meccanismi compensatori nel tentativo di ripristinare i normali livelli di pressione arteriosa e assicurare un adeguato flusso ematico agli organi vitali. Quando questi meccanismi di compenso vengono meno, la riduzione della perfusione tissutale dà luogo a manifestazioni di alterata funzione d'organo. La riduzione massiva e prolungata della perfusione dei tessuti determina la comparsa di danni a carico delle membrane cellulari, liberazione degli enzimi lisosomiali e riduzione delle riserve cellulari di energia; queste gravi alterazioni possono a loro volta portare alla morte cellulare.

Le manifestazioni cliniche dello shock sono variabili poiché i differenti organi e apparati possono essere influenzati in misura diversa, dipendente dal grado di intensità dello stato di ipoperfusione e dall'eventuale presenza di alterazioni delle funzioni d'organo antecedenti lo shock stesso. Quando l'insufficienza circolatoria persiste e il grado di compromissione della funzione cellulare supera una data soglia, si ha l'instaurarsi di una serie di alterazioni funzionali a carico di molteplici organi e sistemi. Questa condizione può rivelarsi fatale, anche

in assenza di morte cellulare massiva, qualora le alterazioni cellulari siano tali da interferire con le funzioni d'organo fino a compromettere la sopravvivenza stessa dell'organismo.

CUORE Alterazioni della funzione cardiaca sono frequenti in corso di shock circolatorio. Nello shock cardiogeno tali alterazioni sono in genere il risultato di un infarto del miocardio o di una situazione di ischemia cardiaca. L'alterata funzione miocardica, a sua volta, può esacerbare lo stato ischemico, dando origine a un circolo vizioso. L'incremento della pressione telediastolica ventricolare sinistra causato dall'insufficienza cardiaca determina, infatti, una riduzione del gradiente pressorio che sostiene la perfusione coronarica, contribuendo ad aumentare la tensione parietale miocardica e provocando un aumento della domanda di ossigeno. La tachicardia riduce il tempo a disposizione per il riempimento diastolico, compromettendo ulteriormente il flusso coronarico. L'ischemia, infine, riduce la compliance diastolica determinando un ulteriore incremento della pressione telediastolica ventricolare.

ENCEFALO Quando la pressione arteriosa media scende al di sotto dei 60 mmHg, i meccanismi di compenso divengono insufficienti e il grado di ipoperfusione cerebrale può raggiungere la soglia critica per il danno ischemico. Nella maggior parte dei pazienti con insufficienza circolatoria è presente un obnubilamento del sensorio causato da: ipoperfusione, ipossiemia, alterazioni dell'equilibrio acido-base e alterazioni dell'omeostasi elettrolitica.

POLMONI Alterazioni della funzione polmonare compaiono precocemente in corso di shock. Situazioni di danno acuto a carico dei polmoni determinano una riduzione della compliance polmonare, una diminuzione degli scambi gassosi e uno shunt del flusso ematico attraverso aree nelle quali gli alveoli sono privi di aria perché collassati o ripieni di liquido. La conseguenza clinica di queste alterazioni funzionali è la sindrome da distress respiratorio dell'adulto (adult respiratory distress syndrome, ARDS), una condizione caratterizzata da ipossiemia grave con infiltrati polmonari bilaterali pur in presenza di una pressione idrostatica capillare nella norma. In questa condizione il lavoro respirato-

rio aumenta, determinando un incremento della domanda di ossigeno dei muscoli respiratori in un contesto di ipoperfusione tissutale. I muscoli respiratori vanno incontro ad affaticamento e può insorgere un'insufficienza respiratoria che richiede la ventilazione meccanica.

RENI In corso di insufficienza circolatoria la perfusione renale risulta compromessa, anche a causa della redistribuzione preferenziale del flusso ematico verso il cuore e l'encefalo, a scapito dei reni. Durante gli stadi iniziali dello shock l'aumento del tono delle arteriole afferenti compensa la riduzione del flusso ematico renale, mantenendo una perfusione glomerulare normale. Quando questo meccanismo compensatorio viene meno, la riduzione del flusso nella corticale renale può portare a uno stato di necrosi tubulare acuta e a insufficienza renale acuta. La sofferenza renale indotta dallo shock può essere esacerbata dall'eventuale presenza concomitante di fattori in grado di arrecare danno ulteriore al parenchima renale, come farmaci nefrotossici, mezzi di contrasto a somministrazione endovenosa o rhabdmiolisi.

FEGATO E APPARATO GASTROINTESTINALE Il danno epatico prodotto dallo shock è il risultato della ridotta perfusione del fegato. In caso di shock settico o traumatico questa condizione è spesso complicata dall'attivazione delle cellule di Kupffer e dalla liberazione di citochine. La compromissione della funzione metabolica del fegato interessa sia i processi di neosintesi sia le reazioni di detossificazione. La clearance fagocitaria propria del sistema reticoloendoteliale epatico risulta inoltre diminuita. Danni a carico del parenchima epatico si manifestano attraverso l'aumento dei livelli ematici di transaminasi, lattico deidrogenasi e bilirubina. La ridotta capacità di sintesi proteica degli epatociti si riflette nella riduzione dei livelli sierici di albumina e dei fattori della coagulazione. Incrementi drastici delle transaminasi si possono osservare negli stati di ipossimemia o ipotensione gravi ("shock epatico"); tali aumenti sono di norma transitori e regrediscono rapidamente in seguito alla ripresa di una normale emodinamica. I danni indotti dall'ischemia epatica sono particolarmente gravi a livello della porzione centrale del lobulo epatico (estremità venosa), mentre hanno conseguenze più lievi in

corrispondenza dell'estremità arteriosa (estremità portale); queste alterazioni si manifestano all'indagine clinica come congestione centrale e necrosi centrolobulare.

In corso di shock circolatorio anche l'apporto di sangue a livello splancnico risulta diminuito a causa della redistribuzione del flusso ematico. Questa alterazione può portare all'insorgenza di uno stato di ischemia splancnica che può essere aggravata dalla liberazione di radicali liberi dell'ossigeno che segue la riperfusione. Alcune osservazioni sperimentali suggeriscono che il danno ischemico e/o da riperfusione può compromettere l'integrità della mucosa intestinale determinando il passaggio di tossine batteriche nel sangue portale; questa ipotesi, tuttavia, non è stata ancora dimostrata in maniera definitiva nei pazienti affetti da shock. La ridotta perfusione splancnica può determinare inoltre ulcera da stress, ileo paralitico e alterazioni dell'assorbimento. Occasionalmente questi pazienti possono presentare colecistite alitiasica e/o pancreatite.

SANGUE Anomalie a carico del sistema emostatico sono frequenti sia nello shock settico sia nello shock traumatico. La diluizione del sangue associata al ripristino dei normali livelli di volume intravascolare può causare trombocitopenia. L'attivazione della cascata della coagulazione all'interno dei vasi della microcircolazione può determinare coagulazione intravascolare disseminata (DIC), una condizione patologica grave caratterizzata da trombocitopenia, anemia emolitica microangiopatica, riduzione della fibrinogenemia e presenza in circolo di prodotti di degradazione della fibrina. La progressiva riduzione dei livelli dei fattori dell'emostasi, dovuta alla coagulazione intravascolare, può portare alla loro deplezione pressoché totale con conseguenti emorragie spontanee molto difficilmente controllabili.

Principali eziologie cardiache dello shock cardiogeno

La presentazione clinica iniziale della SBP può variare notevolmente, poiché molte patologie possono presentarsi o evolvere in quadri di SC².

SHOCK CARDIOGENO IN CORSO DI INFARTO MIocardICO ACUTO Lo shock cardiogeno, specialmente dopo i progressi nel trattamento delle compli-

canze aritmiche, è diventato la prima causa di morte nei pazienti ricoverati per infarto miocardico acuto. Lo SC si presenta circa nel 7% dei pazienti dopo IMA ed è più frequente nei pazienti che avevano già avuto un precedente infarto, soprattutto se coinvolgente la parete antero-laterale del ventricolo sinistro³. Dati sul trend temporale dello shock cardiogeno post-IMA provengono da differenti fonti, che comprendono sia trial clinici randomizzati che registri nazionali e internazionali⁴. Goldberg e colleghi hanno valutato tale trend in una singola comunità dal 1975 al 1997. L'incidenza complessiva dello SC durante tale arco di tempo rimaneva costante intorno al 7,1%, con una distribuzione limitata oscillante tra il 4,5% e l'8,6%. L'incidenza di SC in tre grosse casistiche internazionali di pazienti con infarto miocardico sopraST (STEMI) trattati con trombolisi si attestava tra il 4,2% e il 7,2%⁵. Diversi studi hanno dimostrato che la rivascolarizzazione precoce in questi pazienti è in grado di migliorare la sopravvivenza. Nel GUSTO-I trial⁶ i pazienti in SC trattati con PTCA primaria o con CABG hanno mostrato una mortalità ospedaliera del 32% e del 29% rispettivamente rispetto ai pazienti sottoposti a sola trombolisi, nei quali la mortalità ospedaliera è stata del 75%. Anche l'unico trial randomizzato fra terapia medica e terapia ripercussiva nello SC, lo SHOCK Trial, ha dimostrato un incremento di sopravvivenza a 30gg e a 6 mesi nei pazienti in SC sottoposti a rivascolarizzazione meccanica precoce⁷.

SHOCK CARDIOGENO IN MIocardITE FULMINANTE Le manifestazioni cliniche d'esordio, così come il decorso successivo, delle miocarditi possono essere polimorfe, variando da uno stato asintomatico secondario ad una infiammazione focale ad uno quadro di scompenso cardiaco severo dovuto a lesioni diffuse fino alla morte improvvisa. Da un punto di vista anamnesticco, nelle forme virali, è frequente il dato di una sindrome di tipo influenzale febbrile che ha interessato il paziente nei giorni o settimane precedenti l'insorgenza dei sintomi. Il trattamento della miocardite acuta è rivolto al controllo del processo eziopatogenetico, alla terapia dello scompenso cardiaco e delle aritmie ed alla profilassi delle tromboembolie. Nella maggioranza dei casi la miocardite ha un andamento paucisinto-

matico, tuttavia in alcuni pazienti il quadro clinico è caratterizzato da instabilità emodinamica fino a quadri di shock cardiogeno. In questi casi l'approccio terapeutico prevede l'utilizzo della terapia convenzionale dei pazienti con insufficienza cardiaca, ma può richiedere anche l'utilizzo dei farmaci inotropi ed in una percentuale limitata di pazienti con quadri di shock cardiogeno l'utilizzo dei sistemi di assistenza ventricolare meccanica (VAD).

SHOCK CARDIOGENO IN MIocardIOPATIA CRONICA NOTA

Tra i pazienti annualmente ricoverati con la diagnosi di scompenso cardiaco, quelli con decompensazione acuta di miocardipatia cronica (ADHF) sono spesso emodinamicamente instabili, con sintomi clinici gravi e potenzialmente mortali. Contrariamente allo scompenso cardiaco cronico, per il quale disponiamo di una grande quantità di dati scientifici e clinici, poco sappiamo in termini epidemiologici, clinici, terapeutici e prognostici della ADHF^{8, 9}. Possiamo comunque dire che la ADHF è una sindrome eterogenea con prognosi sfavorevole. Molto spesso la cardiomiopatia ischemica è la causa eziologica più frequente. La mortalità a breve e a lungo termine è fortemente influenzata dalla presentazione clinica, con lo shock cardiogeno che risulta essere il fattore predittivo di mortalità più significativo (mortalità a 30gg del 57,8%). La disfunzione renale ed epatica, la storia di ripetute ADHF e le comorbidità appaiono essere altri fattori prognostici negativi.

Note per un percorso terapeutico assistenziale multidisciplinare per il trattamento intensivo dello shock cardiogeno

Lo SC costituisce una peculiare situazione clinica caratterizzata da: estrema gravità, prognosi altamente infausta, varietà di cause scatenanti, necessità di diagnosi e terapia in tempi rapidissimi onde evitare l'instaurarsi di danno d'organo, eventuale ricorso a misure terapeutiche "non convenzionali" con l'ausilio di presidi meccanici. Tutto ciò rende l'approccio allo SC complesso ed articolato e tale da richiedere la presenza di un team congiunto di più specialisti quali il cardiologo, l'intensivista ed il cardiocirurgo.

Il Dipartimento Cardiologico e Cardiocirurgico "Angelo De Gasperi" dell'Ospedale Niguarda Ca' Granda è da molti anni un pun-

to di riferimento per il trattamento di pazienti cardiopatici ad alto rischio per la gravità e/o la complessità della malattia. In questo ambito è maturata nel tempo un'abitudine al lavoro d'équipe nel trattamento degli ammalati affetti da insufficienza cardiaca acuta quale lo SC ed è stata percepita l'esigenza di mettere a punto un percorso terapeutico-assistenziale dedicato ai pazienti affetti da SC condivisibile e condiviso da tutte le componenti del Dipartimento De Gasperis. Un gruppo di Medici del Dipartimento* si è quindi fatto carico di stendere un protocollo che è stato successivamente implementato nell'ambito del Dipartimento De Gasperis e di cui riportiamo in seguito i punti principali.

RAZIONALE Il trattamento intensivo in pazienti affetti da SC ha lo scopo di mantenere o ripristinare rapidamente una portata cardiaca adeguata alle funzioni vitali, per evitare l'instaurarsi di danno d'organo in grado di compromettere in modo irreversibile la prognosi. Il trattamento intensivo parte dal supporto farmacologico e può arrivare sino all'utilizzo di presidi meccanici con grado diverso di invasività sino ad arrivare all'assistenza meccanica al circolo.

L'approccio iniziale è rivolto al trattamento della situazione clinica contingente, secondo una successione tempestiva di provvedimenti diagnostici, di monitoraggio e terapeutici.

L'identificazione tempestiva del danno d'organo ed in particolare la sua potenziale reversibilità sono sempre un punto cruciale nell'indicazione all'utilizzo dell'assistenza meccanica al circolo. Inoltre, l'utilizzo di terapie non convenzionali deve tenere conto delle prospettive di cura del paziente, in particolare delle possibilità di recupero della funzione cardiaca (p.e. in caso di miocardite), dell'idoneità al trapianto

cardiaco, del peso di eventi patologici intercorrenti (p.e. infezioni) nel determinare o peggiorare lo stato di shock cardiogeno.

Contestualmente devono essere considerati l'età del paziente, la sua storia clinica, la causa di malattia, le patologie concomitanti incluse le infezioni, la risposta ad eventuali trattamenti farmacologici in atto e il trend dei parametri clinico/strumentali.

La condizione di SC come classicamente inteso può passare attraverso forme meno clamorose quali quelle che si possono riscontrare in pazienti con cardiopatia cronica che soffrono di episodi di bassa portata transitoria. In questi pazienti è senza dubbio più difficile stabilire il corretto momento del ricorso a misure terapeutiche non convenzionali, quali la contropulsazione aortica (IABP), il supporto meccanico di circolo (MCA), l'emofiltrazione (CVVH) e la ventilazione meccanica assistita (VAM); in questi casi l'eziologia e la storia clinica assumono un'importanza fondamentale.

Il percorso terapeutico è ovviamente diversificato per i pazienti in SBP/SC causati da patologie cardiache o non cardiache che richiedono un trattamento specifico quali per esempio:

- SCA non ancora trattata con ricanalizzazione percutanea;
- patologie di pertinenza cardiocirurgica quali: dissecazione aortica, valvulopatia, malfunzionamento/trombosi di protesi; DIV post-infartuale, rottura di cuore;
- patologie quali PNx iperteso e tamponamento cardiaco;
- embolia polmonare acuta.

INQUADRAMENTO DEL PAZIENTE CON SHOCK CARDIOGENO

È di estrema importanza identificare rapidamente il paziente affetto da SC/SBP nelle fasi più precoci, prima cioè che l'ipoperfusione provochi danno d'organo, onde poter mettere in atto tutte le misure diagnostiche e terapeutiche adeguate nel più breve tempo possibile.

La valutazione clinica è fondamentale per porre il sospetto diagnostico di SBP/SC; sono quindi i segni clinici di ipoperfusione che devono innescare il processo di approfondimento diagnostico e la conseguente terapia. La presenza di uno o più dei seguenti segni clinici: cianosi/pallore – diaforesi – estremità ipotermiche – polsi periferici iposfigmici – sensorio alterato – oliguria (QU < 0,5 ml/k/h), con-

* Estensori del Percorso Terapeutico Assistenziale multidisciplinare per il trattamento intensivo dello shock cardiogeno: Dr. Filippo Milazzo, Dr. Roberto Paino, III Servizio Anestesia e Rianimazione, Dirigente Dr. Roberto Paino – Dr. Maria Frigerio, Dr. Fabrizio Oliva, Cardiologia 2 Insufficienza Cardiaca e Trapianti, Dirigente Dr. Maria Frigerio – Dr. Antonio Mafri, Dirigente Unità di Cure Intensive Coronariche – Dr. Aldo Cannata, Dr. Andrea Garratti, Dr. Marco Lanfranconi, Dr. Claudio Russo, Divisione di Cardiocirurgia, Dirigente Dr. Ettore Vitali.

fermata da uno o più dei seguenti dati strumentali: PAS < 90mmHg per più di 30' – SVO₂ < 60% (prelievo da catetere venoso centrale), (< 50% in miocardiopatici cronici e noti) – Lattato ≥ 2 mMol/l (prelievo da puntura arteriosa per EmoGas), identificata una situazione di ipoperfusione causata da SBP/SC.

In presenza di queste caratteristiche cliniche – ed esclusa l'ipovolemia con test di carico idrico come pure un'ipotensione iatrogena – deve partire una catena di provvedimenti terapeutici atti a ripristinare una emodinamica soddisfacente ed una conseguente perfusione d'organo adeguata (vedi la flow-chart operativa). La terapia sarà inizialmente di supporto al circolo e successivamente guidata dai riscontri diagnostici e dal monitoraggio onde mettere in atto le misure terapeutiche più indicate.

I pazienti con SC sono pazienti estremamente critici e le loro condizioni cliniche sono altamente instabili. Questi pazienti necessitano pertanto del ricovero in ambiente adeguato (Unità coronarica – Cure Intensive) dove possano essere messe in atto tutte le misure di monitoraggio e terapeutiche.

Il monitoraggio di base prevede ECG, pressione arteriosa cruenta, PVC e diuresi in continuo. Il cateterismo dell'arteria polmonare e l'ecocardiografia sono estremamente utili per valutare l'efficacia delle misure terapeutiche. In particolare l'ecocardiografia – anche con tecnica transesofagea – riveste un doppio ruolo, diagnostico e di monitoraggio ed è di fatto l'unica tecnica di imaging cardiologico disponibile "bedside" in pazienti in cui, date le loro condizioni critiche, il trasporto in reparti di diagnostica costituisce un rischio aggiuntivo.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO E INTENSIVO Lo scopo della terapia è di ripristinare una emodinamica adeguata indicata da questi parametri:

PAS > 90 mmHg	PVC > 5 < 12 mmHg / WP > 8 < 16 mmHg
FC > 80, < 130 bpm, controllo aritmie	Q.U. > 0,5ml/Kg/h
SaO ₂ > 90% in aria con PCO ₂ > 25mmHg	Lattato < 2mMol/l
SVO ₂ > 60%	

PAS = Pressione Arteriosa Sistolica; FC = Frequenza cardiaca; SaO₂ = Saturazione Arteriosa di Ossigeno; SVO₂ = Saturazione Venosa Mista di Ossigeno; PVC = Pressione Venosa Centrale; WP = Wedge Pressure; Q.U. = Quantità urine

L'approccio iniziale al paziente in shock cardiogeno include l'immediato adeguamento volumico (5 < PVC < 12 mmHg) a meno che non sia presente edema polmonare. L'ossigenazione e la protezione delle vie aeree sono elementi critici. L'intubazione e la ventilazione meccanica sono necessarie in caso di ipossia e/o polipnea (SaO₂ < 90% respirando aria arricchita di O₂; frequenza respiratoria > 28-30/min; PCO₂ < 25mmHg) sia per migliorare l'ossigenazione sia per diminuire il lavoro cardiorespiratorio. Devono essere prontamente corretti gli squilibri elettrolitici, dato che l'ipokaliemia e l'ipomagnesemia sono fattori predisponenti alle aritmie ventricolari maligne e l'acidosi metabolica ha una azione inotropica negativa. Il supporto inotropo è quasi sempre necessario, anche mediante associazione di 2 o più farmaci.

Contropulsazione aortica nello shock cardiogeno

La contropulsazione aortica (IABP) è il dispositivo di assistenza circolatoria attualmente maggiormente usato. La IABP è stata introdotta nella pratica clinica più di 30 anni fa, come trattamento estremo per pazienti in condizioni di gravissimo shock cardiogeno. Attualmente questa modalità di trattamento è ampiamente utilizzata in un vasto spettro di gravi patologie cardiovascolari, che vanno dalle condizioni di instabilità emodinamica associate all'infarto miocardico, a condizioni di shock acuto non ischemico, al supporto a procedure di rivascolarizzazione miocardica percutanea o chirurgica in pazienti ad alto rischio. The Benchmark Counterpulsation Outcomes Registry¹⁰ è il più grosso registro mondiale che ha valutato l'uso clinico della IABP includendo 16.909 pazienti in 22 centri statunitensi dal 1996 al 2000. Le indicazioni all'uso della IABP sono state: a) supporto emodinamico durante o dopo cateterismo (20,6%); b) shock cardiogeno (18,8%); c) svezamento dalla CEC (16,1%); d) angina instabile refrattaria (12,3%). La durata media del supporto con IABP è stata di 53 h (range 5 h-89 giorni). Complessivamente è stata registrata una bassa incidenza di complicanze: l'ischemia dell'arto sede di inserzione si è verificata nel 2,9% dei pazienti, ma l'incidenza di ischemia severa (definita come perdita di pulsatilità, pallore e ipotermia, o revisione chirur-

gica) si è verificata solo nello 0,9%. L'incidenza di sanguinamento è stata dello 0,8%. L'incidenza di mortalità intraospedaliera IABP-related è risultata dello 0,05%. L'utilizzo della IABP ha mostrato di ridurre l'ischemia miocardica e migliorare l'outcome clinico.

Supporto cardiopolmonare ed ossigenazione extracorporea come assistenza meccanica. Utilizzo del sistema ECMO per il trattamento acuto dello shock cardiogeno

L'uso del bypass cardiopolmonare per il trattamento d'emergenza dello SC fu introdotto alcuni decenni fa¹¹ ma solo dopo lo sviluppo di un sistema portatile di dimensioni ridotte e di idonee cannule percutanee ci fu un significativo passo in avanti per la sua applicazione clinica^{12,13}.

Nel tempo vi è stata un'evoluzione sia nei materiali e sia nella tecnologia stessa che ha consentito una standardizzazione dei sistemi di supporto cardiopolmonare attualmente disponibili per l'utilizzo clinico.

L'ECMO come sistema di supporto circolatorio prende il via dal noto "ECMO Trial"¹⁴ primariamente iniziato per pazienti con insufficienza respiratoria severa nella seconda metà degli anni '70. Successivamente vennero le prime segnalazioni dell'efficacia nel trattamento di pazienti con insufficienza cardiaca¹⁵; da allora sia le indicazioni sia le tecniche utilizzate si sono evolute e migliorate.

Indicazioni all'utilizzo dell'ECMO come supporto circolatorio

L'assistenza circolatoria con ECMO viene utilizzata in diverse situazioni comunque caratterizzate dall'estrema gravità della compromissione emodinamica. I dati riportati dal registro dell'"Extracorporeal Life Support Organization (ELSO)"¹⁶ indicano 2.051 pazienti trattati per supporto circolatorio con una percentuale di sopravvivenza globale del 42%. La diagnosi principale in questi pazienti è stata: postcardiotomy shock in 1.563 pz con sopravvivenza del 40%, trapianto cardiaco in 114 pz con sopravvivenza del 40%, miocardite acuta in 57 pz con sopravvivenza del 51%, miocardiopatia in 95 pz con sopravvivenza del 52%, miscelanea in 222 pz con sopravvivenza del 47%.

Varie esperienze riportate in letteratura dimostrano la fattibilità e l'efficacia del supporto circolatorio con ECMO in differenti situazioni cliniche. Di seguito riportiamo quelle più significative ed utili ai fini del trattamento dello shock cardiogeno.

Pazienti in shock da Miocardite Acuta: ruolo dell'ECMO

La miocardite acuta è una patologia del miocardio infiammatoria o immuno-mediata in risposta a varie cause perlopiù sconosciute. Il decorso della miocardite acuta è molto variabile e la diagnosi spesso non è agevole in fase precoce così pure come il trattamento. Un'insufficienza cardiaca acuta con quadro di shock cardiogeno può comparire nella fase iniziale della malattia subito dopo la diagnosi o prima ancora che la diagnosi sia stata fatta a causa del decorso iperacuto. Per alcuni pazienti con gravissima compromissione emodinamica non controllabile con la terapia farmacologica è necessario ricorrere all'uso dell'assistenza circolatoria meccanica: IABP, MCA, ECMO. La IABP è in grado di dare solo un limitato apporto circolatorio che può non essere sufficiente e/o non applicabile in tutti i pazienti (piccola taglia). L'impianto di un sistema di assistenza ventricolare meccanica (VAD) richiede alcune ore per essere pianificato ed impiantato e necessita comunque l'apertura del torace e l'utilizzo della CEC. L'impianto di un sistema VAD non sempre è applicabile in pazienti giovani e di piccola taglia. Inoltre, la scelta della modalità dell'assistenza (monovertricolare sx o biventricolare) in un quadro di deterioramento emodinamico iperacuto non è facile in quanto è poco prevedibile la funzione del ventricolo destro che è comunque parimenti coinvolto dal processo patologico. Un aspetto importante da considerare legato all'utilizzo di un sistema VAD è il costo elevato. Nei pazienti in cui la IABP non si dimostra sufficiente a controllare il quadro emodinamico, l'ECMO è in grado, in tempi estremamente contenuti, di ripristinare il circolo e la perfusione degli organi bersaglio indipendentemente dalla funzione ventricolare destra e dalla funzione respiratoria.

I risultati ottenuti con l'ECMO nel trattamento della miocardite acuta fulminante mo-

strano una percentuale di recovery e weaning dal 50% al 70% ottenuti anche in pazienti giunti all'assistenza sotto massaggio cardiaco esterno¹⁷⁻¹⁹ e superiori a quelle ottenute con sistemi di assistenza biventricolare^{20, 21} e ancor più monoventricolare sx^{22, 23}. Il tempo di assistenza medio con l'ECMO è stato in questi pazienti mediamente < 1 settimana.

Le caratteristiche intrinseche dell'ECMO – rapidità di impianto, supporto globale, ridotta invasività tramite la cannulazione periferica e facile passaggio ad altre forme di assistenza mono o biventricolare – rendono questa metodica particolarmente adatta nel trattamento di questa patologia in cui il recovery della funzione cardiaca è frequente.

Pazienti in shock da Infarto Miocardico Acuto: ruolo dell'ECMO

Nonostante la riduzione di mortalità associata con l'aumento della rivascolarizzazione/ricanalizzazione, lo shock cardiogeno rimane la principale causa di morte dei pazienti ospedalizzati colpiti da IMA. Studi di comunità indicano attorno al 7% l'incidenza di questa gravissima complicanza dell'IMA. I pazienti colpiti da shock cardiogeno negli studi GUSTO I, GUSTO II B e PURSUIT costituiscono la popolazione con maggiore mortalità a 30 giorni dall'IMA anche in presenza di rivascolarizzazione precoce. Il manifestarsi dello shock cardiogeno in corso di IMA è per lo più segno di marcata estensione dell'area infartuata, ischemia ricorrente, fallimento della terapia trombolitica. Pazienti con pregresso IMA e coronaropatia diffusa sono particolarmente vulnerabili a causa dell'incapacità del miocardio "remote" di compensare il nuovo episodio infartuale.

In questa popolazione è da sottolineare come lo shock cardiogeno sia da sospettare e trattare precocemente in tutti quei pazienti che presentano segni di ipoperfusione periferica (oligo-anuria, tachicardia, obnubilamento del sensorio, sudorazione algida) anche con pressione arteriosa massima > 90 mmHg.

È evidente dalla fine degli anni '80 come la rivascolarizzazione/ricanalizzazione precoce riduca la mortalità in pazienti con IMA complicato da shock cardiogeno^{24, 25}; questi risultati sono stati confermati da studi più recenti come lo SHOCK Trial²⁶. La strategia per migliorare

la prognosi in questi pazienti è focalizzata alla rapida definizione dell'anatomia coronarica con conseguente rivascolarizzazione e al contemporaneo supporto emodinamico con IABP e terapia farmacologica adeguata. Il goal di questo approccio è di ripristinare la pervietà del vaso di necrosi, salvare il miocardio a rischio e prevenire un danno irreversibile degli organi bersaglio indotto dalla ipoperfusione.

È quindi evidente come il fattore tempo sia essenziale per il trattamento dei pazienti in shock cardiogeno in corso di IMA. L'obiettivo primario è la rivascolarizzazione nel più breve tempo possibile ovviamente dopo l'assessment dell'anatomia coronarica. È altrettanto evidente che la compromissione irreversibile degli organi bersaglio presente nei pazienti in shock in corso di IMA vanifica la rivascolarizzazione precoce. È quindi necessario sostenere adeguatamente il circolo nel periodo necessario affinché venga messa in atto la rivascolarizzazione. Gli strumenti terapeutici classici prevedono il sostegno farmacologico e l'uso del contropulsatore aortico. Qualora la summenzionata terapia non risulti sufficiente a sostenere adeguatamente il circolo e i tempi previsti per la rivascolarizzazione siano significativamente lunghi (oltre i 90'), si rende necessario un supporto circolatorio più efficace onde evitare un danno d'organo irreversibile. Recentemente è stata introdotta nell'uso clinico anche del nostro Centro la pompa assiale intravascolare Impella che però essendo posizionata a cavallo della valvola aortica può costituire un significativo ostacolo allo studio coronarografico e soprattutto alla PTCA primaria. Un differente sistema di supporto circolatorio adatto in queste circostanze è rappresentato dall'ECMO in virtù delle sue peculiari caratteristiche: rapidità di posizionamento tramite i vasi femorali, supporto globale compresa l'ossigenazione che è particolarmente utile nei pazienti con EPA, assenza di cannule in aorta ascendente e arco che non ostacolano le procedure cardiologiche interventistiche. La maggiore rapidità d'inserimento, la minore invasività ed il minor costo rendono l'ECMO preferibile a sistemi di VAD in questa particolare popolazione di pazienti. Qualora dopo lo studio coronarografico il paziente debba essere operato in regime d'emergenza, la presenza dell'ECMO non costituisce un ostacolo alla instaurazione del bypass cardio-polmonare classico.

Pazienti in shock da scompenso iperacuto in miocardiopatia nota o miocardiopatia non precedentemente diagnosticata: ruolo dell'ECMO

Pazienti con miocardiopatia nota possono andare incontro a grave scompenso iperacuto che rende l'opzione trapianto cardiaco – quando ve ne sia l'indicazione – difficilmente praticabile stante sia la non prevedibilità di un idoneo donatore e sia la eventuale compromissione multiorgano indotta dallo shock stesso. In pazienti con progressivo scadimento emodinamico l'opzione dell'assistenza meccanica come bridge al trapianto cardiaco è ampiamente consolidata nel nostro Centro. Talora l'estrema gravità della situazione clinica accompagnata dalla velocità dell'instaurarsi dello shock cardiogeno possono rendere problematico il ricorso all'assistenza meccanica al circolo con sistemi VAD. È anche da considerare che spesso siamo chiamati a trattare pazienti in gravissime condizioni riferiti al nostro Centro da altre strutture e pertanto non abbiamo la possibilità di inquadrare rapidamente il paziente per decidere quale sia la terapia più adatta come pure gli scopi e la modalità della terapia stante le gravissime condizioni cliniche. Interrogativi quali la trapiantabilità (intesa anche come probabilità di ottenere in tempi adeguati un graft idoneo), la compromissione degli organi bersaglio, e, nel caso di indicazione a supporto meccanico tipo VAD, la finalità dell'assistenza (bridge al trapianto, bridge in attesa di recovery, destination therapy) o la modalità dell'assistenza stessa (monoventricolare sx, biventricolare, flusso pulsato o continuo) richiedono un'attenta valutazione clinica e strumentale multiparametrica che richiede tempo. Il tempo è un fattore importantissimo nel determinismo dell'instaurarsi del danno multiorgano che compromette qualsiasi opzione terapeutica.

In questa particolare situazione è indicato ricorrere ad un supporto meccanico tempora-

neo, efficace, poco invasivo ed economico che assicuri il mantenimento delle funzioni vitali e la perfusione degli organi bersaglio fintanto che o si risolve positivamente il quadro clinico oppure si hanno gli elementi per decidere se vi sono e quali sono altre opzioni terapeutiche. L'ECMO, con le caratteristiche che lo contraddistinguono, può essere particolarmente vantaggioso in questi pazienti.

Conclusioni

Lo Shock Cardiogeno rappresenta l'evoluzione più drammatica di una serie di patologie, ad eziologia varia che può manifestarsi con quadri più o meno conclamati, ma che invariabilmente si accompagna a due caratteristiche ben precise: l'ipotensione e l'ipoperfusione. Se non opportunamente trattato, lo SC è una condizione che porta rapidamente alla morte, ma anche nei casi in cui la terapia di supporto sia prontamente intrapresa, la mortalità di questi pazienti rimane alta. Il trattamento intensivo in pazienti con grave SBP/SC ha lo scopo di mantenere o ripristinare una portata cardiaca adeguata e le funzioni vitali per evitare l'instaurarsi di un danno d'organo, singolo o multiplo, in grado di compromettere in modo irreversibile la prognosi. Ogni ritardo a qualsiasi livello del percorso che va dal sospetto clinico sino all'applicazione delle terapie anche le più complesse può potenzialmente compromettere una prognosi già di per sé gravata di una altissima mortalità. È quindi fondamentale un approccio multidisciplinare allo SC data la complessità delle procedure diagnostiche e terapeutiche da espletare in tempi rapidi e con una sequenza ben definita e ogni sforzo deve essere messo in atto affinché tutte le figure professionali che operano a contatto di pazienti a rischio di sviluppare SC siano preparate a riconoscere e gestire questa gravissima situazione clinica.

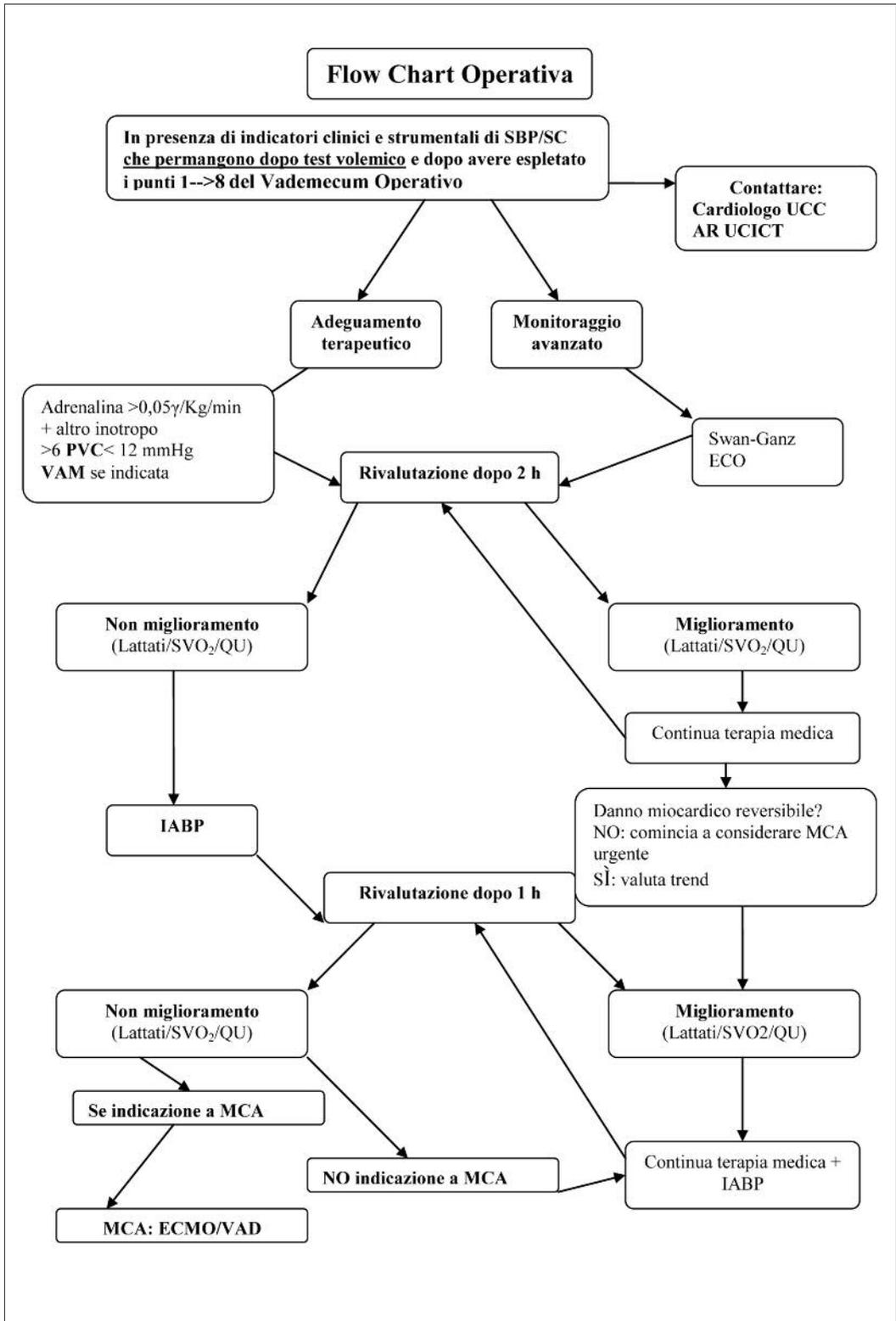


Figura 1

BIBLIOGRAFIA

1. HOCHMAN JS, BOLAND J, SLEEPER LA, PORWAY M, BRINKER J, COL J et Al: Current spectrum of cardiogenic shock and effect of early revascularization on mortality. Results of an International Registry. SHOCK Registry Investigators. *Circulation* 1995;91:873-881
2. HOLLENBERG SM, KAVINSKY CJ, PARRILLO JE: Cardiogenic Shock. *Ann Intern Med* 1999;131:47-59
3. BINDER MJ, RYAN JA, MARCUS S, MUGLER T, STRANGE D, AGRESS CM: Evaluation of therapy in shock following acute myocardial infarction. *Am J Med* 1955;18:622-632
4. GOLDBERG RJ, SAMAD NA, YARZEBSKI J et Al: Temporal trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;340:1162-1168
5. HOLMES DR JR, BERGER PB, HOCHMAN JS et Al: Cardiogenic shock in patients with acute ischemic syndromes with and without ST-segment elevation. *Circulation* 1999;100:2067-2073
6. HOLMES DR JR, BATES ER, KLEIMAN NS et Al: Contemporary reperfusion therapy for cardiogenic shock: the GUSTO-I trial experience. The GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:668-674
7. JACOBS AK, FRENCH JK, COL J et Al: Cardiogenic shock with non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize Occluded coronaries for Cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol* 2000;36(3supplA):1091-1096
8. ZANNAD F, MEBAZAA A et Al: Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: The EFICA study. *Eur J Heart Fail* 2006;8:697-705
9. ABRAHAM WT, ADAMS KF AND THE ADHERE STUDY GROUP: In-Hospital Mortality in Patients With Acute Decompensated Heart Failure Requiring Intravenous Vasoactive Medications: An Analysis From the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:57-64
10. FERGUSON III JJ, COHEN M: The Current Practice of Intra-Aortic Balloon Counterpulsation: Results From the Benchmark Registry. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1456-1462
11. COOLEY DA, BEALL AC: A technique of pulmonary embolectomy using temporary cardiopulmonary bypass: experimental and clinical considerations. *J Cardiovasc Surg* 1961;2:469-476
12. MATTOX KL, BEALL AC: Resuscitation of the moribund patient using portable cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1976;22:436-442
13. PHILLIPS SJ, ZEFF RH, SLONINE D et Al: Percutaneous initiation of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1983;36:223-225
14. ZAPOL WM, SNIDER MT, HILL JD et Al: Extracorporeal membrane oxygenation in severe respiratory failure. *J Am Med Assoc* 1979;242:2193-2196
15. PENNINGTON DG, MERJAVY JP, CODD JE: Extracorporeal membrane oxygenation for patients with cardiogenic shock. *Circulation* 1984;70:130-131
16. BARTLETT RH: Extracorporeal life support registry report 1995. *ASAIO J* 1997;43:104-107
17. CHEN YS, YU HJ, HUANG SC et Al: Experience and results of extracorporeal membrane oxygenation in treating fulminant myocarditis with shock: what mechanical support should be considered first? *J Heart Lung Transplant* 2005;24:81-87
18. KAWAHITO K, MURATA S, YASU T et Al: Usefulness of extracorporeal membrane oxygenation for treatment of fulminant myocarditis and cardiovascular collapse. *Am J Cardiol* 1998;82:910-911
19. CHEN YS, WANG MJ, CHOU NK et Al: Rescue for acute myocarditis with shock by extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Thorac Surg* 1999;68:2220-2224
20. Device Tracking Registry, ABIOMED
21. Device Tracking Registry, Thoratec
22. Device Tracking Registry, Novacor
23. Device Tracking Registry, Thermo Cardiosystems
24. MOOSVI AR, KHAJA F, VILLANUEVA L et Al: Early revascularization improves survival in cardiogenic shock complicating myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:907-914
25. HOCHMAN JS, SLEEPER LA, GODFREY E et Al: Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock: an international randomized trial of emergency PTCA/CABG trial design. *Am Heart J* 1999;137:313-321
26. MENON V, SLATER JN, WHITE HD et Al: Acute myocardial infarction complicated by systemic hypoperfusion without hypotension: report from the SHOCK trial registry. *Am J Med* 2000;108:374-380

LE STATINE NELLA SINDROME CORONARICA ACUTA: DALLE ALTE DOSI ALL'ALTA EFFICACIA

Andrea Macchi

Dipartimento Clinico Cardiotoracovascolare, Cardiologia Clinica, Ospedale San Raffaele, Milano

Introduzione

La malattia coronarica è la principale causa di morte nel mondo: ogni 26 secondi si verifica in Europa un evento cardiovascolare, ogni minuto un paziente muore per evento cardiovascolare e il 38% dei pazienti che ha avuto un evento cardiovascolare muore entro l'anno. In una proiezione al 2030, la malattia cardiovascolare sarà causa nel mondo di 23.4 milioni di morti, nettamente in aumento rispetto ai 17.1 milioni del 2004. L'aterosclerosi coronarica è condizione necessaria ma non sufficiente per produrre cardiopatia ischemica. È una condizione epidemica nei soggetti giovani; da studi anatomicopatologici su soldati sani di età inferiore ai 35 anni, deceduti per cause di guerra in Corea e Vietnam, le stenosi coronariche maggiori del 50% si trovavano nel 20.7% dei soggetti mentre stenosi superiori al 75% si osservavano nel 9% dei soggetti^{1,2}. Studi recenti, di anatomia patologica prima³ e con ultrasonografia intracoronarica in vivo poi, hanno dimostrato rottura di placca clinicamente asintomatica e riparata⁴. Diventa pandemia nei soggetti anziani e con fattori di rischio.

La cardiopatia ischemica è quindi una malattia cronica costellata da episodi acuti scanditi da "eventi di placca" che possono causare infarto miocardico e/o morte cardiaca improvvisa. La composizione della placca coronarica gioca un ruolo decisivo nella sua propensione a causare eventi acuti e correla con la sua attività. Il cappuccio fibroso è in continuo rimodellamento ed esercita attività metabolica sotto l'influsso dell'aggressione dei fattori di rischio cardiovascolare e del processo infiammatorio da loro indotto. I livelli di collagene sono controllati dai mediatori dell'infiammazione in equilibrio tra sintesi e degradazione.

Per quanto riguarda le sindromi coronariche acute (SCA) con soprallivellamento del

tratto ST, le placche responsabili dell'evento acuto sono quelle non emodinamicamente critiche che causano stenosi inferiore al 50%; la loro rottura profonda espone al flusso materiale ad alto contenuto lipidico ed alto potere trombotico, dove una rete lassa di fibrina intrappola i globuli rossi (trombo rosso)⁵.

Nella SCA senza soprallivellamento del tratto ST, placche critiche subiscono un'erosione superficiale che produce trombo bianco piastrinico subocclusivo a livello del vaso.

L'inibizione della sintesi del colesterolo e degli isoprenoidi con il blocco della 3-idrossimetilglutaril-coenzima A reduttasi gioca un ruolo decisivo nella modulazione dell'infiammazione, della proliferazione, migrazione ed ipertrofia cellulare, nella vasocostrizione, nell'ossidazione e nella coagulazione (figura 1).

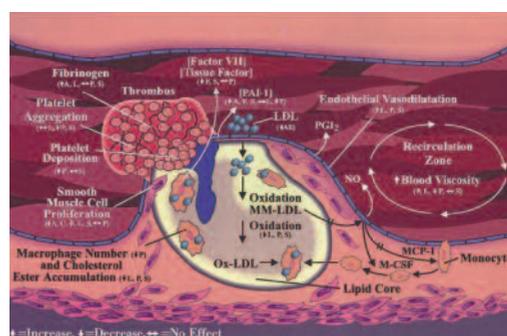


Figura 1 Rottura di placca coronarica e principali vie fisiopatologiche influenzate dalla terapia con statine.

NO = nitrossido; PAI-1 = inibitore 1 dell'attivatore del plasminogeno; PGI₂ = prostaciclina; MCP-1 = proteina chemiotattica monocitaria 1; M-CSF = fattore di stimolazione delle colonie monocitarie; LDL = lipoproteine a bassa densità; Ox-LDL = lipoproteine a bassa densità ossidate; MM-LDL = lipoproteine a bassa densità minimamente modificata; A = atorvastatina; C = cerivastatina; F = fluvastatina; L = lovastatina; P = pravastatina, S = simvastatina F Da Rosenson RS, Tangney CC: Antiatherothrombotic properties of statins. Implication for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998;279:1643-1650.

L'uso delle statine ha rivoluzionato il trattamento dei pazienti a rischio e con evento cardiovascolare, grazie ai numerosi effetti: riduce il colesterolo LDL riducendo gli eventi coronarici e vascolari maggiori, migliora la funzione endoteliale, ha effetto anti-infiammatorio, anti-protrombotico, stabilizza la placca, modula il rimodellamento ipertrofico, riduce lo stress ossidativo, ha un effetto anti-aritmico per riduzione della fibrosi nella fibrillazione atriale, agisce sui canali K⁺ nelle cellule endoteliali e nei miociti, produce vasodilatazione, modula la ripolarizzazione miocardica con proprietà antiaritmiche, ha effetto antianginoso migliorando il flusso coronarico, riduce i valori pressori di 1-2 mmHg⁶⁻⁸.

Le linee guida per la diagnosi ed il trattamento della SCA raccomandano la terapia ipolipemizzante con statine in tutti i pazienti (in assenza di controindicazioni), a prescindere dai livelli di colesterolo, con inizio precoce (entro 1-4 giorni), con l'intento di raggiungere livelli di colesterolo LDL inferiori a 100 mg/dl (evidenza I-B) o inferiori ai 70 mg/dl (evidenza IIa-B)⁹.

Quando somministrare le statine nella SCA?

Studi osservazionali indicano che la somministrazione precoce di statina nella SCA riduce di un terzo gli eventi clinici maggiori (infarto miocardico non fatale, rivascolarizzazione, ictus cerebrali, mortalità cardiovascolare e per tutte le cause)¹⁰. La prima dimostrazione con un trial randomizzato si è avuta con lo studio MIRACL, in cui 3.086 pazienti con SCA non sottoposti a rivascolarizzazione percutanea sono stati trattati con atorvastatina 80 mg/die o placebo, iniziando entro le 24-96 ore dal ricovero e continuando per 16 settimane: nei pazienti trattati con statina si è osservata una riduzione significativa degli eventi ischemici ricorrenti precoci, sia cardiaci sia cerebrovascolari, rispetto ai pazienti trattati con placebo¹¹. Questo studio preliminare è stato confermato dai risultati sempre concordanti degli studi successivi; ad esempio, nello studio CHAMP l'86% dei pazienti che iniziava la statina prima della dimissione ospedaliera presentava un miglioramento degli outcome clinici ed una riduzione di tutte le cause di mortalità¹². Infine una metanalisi ha dimostrato buoni risultati con ridu-

zione del rischio e benefici sia precoci (intraospedalieri) sia tardivi (16 settimane-1 anno)¹³.

Una spiegazione sulla riduzione degli eventi post-SCA e sugli effetti di stabilizzazione di placca potrebbe venire da un recente studio che, utilizzando una metodica innovativa di imaging intracoronarico, la tomografia a coerenza ottica (OCT), ha dimostrato in placche ricche di lipidi non trattate con angioplastica primaria durante SCA un aumento significativo dello spessore del cappuccio fibroso dopo 9 mesi di trattamento iniziato precocemente con statina. Si ricorda che il ridotto spessore del cappuccio fibroso coronarico è il maggior determinante della vulnerabilità di placca¹⁴.

La somministrazione di statina il giorno prima di angioplastica elettiva in pazienti *naive* per statina riduceva l'incidenza di infarto periprocedurale¹⁵. È stata quindi conseguenza logica l'estensione dell'applicazione anche nelle SCA e gli studi a tal proposito ne hanno dimostrato l'efficacia: 80 mg di atorvastatina 12 ore prima dell'angioplastica in pazienti che non assumevano statina o il ricarico in quelli che già l'assumevano cronicamente migliorava gli outcome clinici^{16,17}. Una dose singola di 40 mg di rosuvastatina prima dell'angioplastica in pazienti con SCA riduce il danno miocardico periprocedurale¹⁸.

Una metanalisi di 5 studi sulla somministrazione della statina prima dell'angioplastica conferma una riduzione significativa dell'infarto periprocedurale valutato con il dosaggio di CPK-MB e troponina I e la riduzione degli eventi avversi cardiovascolari maggiori a 30 giorni¹⁹.

Quale dose somministrare?

La terapia con statina ad alte dosi, rispetto alle dosi standard, riduce gli eventi cardiovascolari avversi maggiori già a 30 giorni, con un effetto che si protrae nei successivi 2 anni senza differenza significativa negli eventi avversi e riducendo il colesterolo LDL al di sotto di 70 mg/dl. Il rischio di morte coronarica o di infarto è ridotto con l'alta dose del 16%²⁰⁻²². Tale efficacia e sicurezza è dimostrata anche nei pazienti anziani²³.

Nella SCA la terapia con statina precoce e ad alte dosi riduce 1 morte ogni 95 pazienti trattati per 2 anni²⁴.

Valutando tutti i trial con l'inizio di statina ad alta dose entro 14 giorni dall'ospedalizzazione per SCA (in un totale di 17.963 pazienti), si è evidenziata una riduzione della mortalità e degli eventi cardiovascolari dopo soli 4 mesi di trattamento²⁵.

Il trattamento intensivo con alta dose di statina vs dose standard nella SCA ha dimostrato di stimolare il numero delle cellule progenitrici endoteliali²⁶, ridurre il fenomeno di "no-reflow" dopo angioplastica²⁷ e portare alla regressione dell'aterosclerosi coronarica valutata su placche non colpevoli dell'evento acuto mediante l'ultrasonografia coronarica (IVUS)²⁸.

Potenza ed efficacia delle diverse molecole. Quali molecole utilizzare?

È fondamentale valutare la potenza e l'efficacia delle molecole da utilizzare. Le statine si suddividono in naturali, derivate da batteri (pravastatina) o funghi (simvastatina e lovastatina), e sintetiche, derivate chimicamente dalle prime (rosuvastatina e atorvastatina). Le statine sintetiche sono molto più potenti in termini di inibizione dell'idrossi-metil-glutaril coenzima-A reduttasi rispetto a quelle naturali. Nell'ambito delle statine sintetiche, la più potente è la rosuvastatina, che al dosaggio di 10 mg/die determina una riduzione del 45% di colesterolo LDL con effetto pari a 40 mg/die di atorvastatina (tabella I)²⁹. Lo studio MERCURY dimostra come utilizzando la statina più potente (rosuvastatina) si possa ottenere l'obiettivo terapeutico nella maggior percentuale di pazienti, sia con sindrome metabolica sia senza sindrome metabolica³⁰. In tutti i trial con diverse statine la maggior riduzione percentuale di co-

lesterolo LDL permette la maggior riduzione percentuale di eventi cardiovascolari.

Nello studio CENTAURUS nel testa a testa fra le due statine sintetiche, atorvastatina e rosuvastatina, 20 mg/die di rosuvastatina riducono il rapporto ApoB/ApoA1 e il colesterolo LDL in misura sovrapponibile a dosi quaduple di atorvastatina (80 mg/die), quindi gli obiettivi delle linee guida possono essere raggiunti con entrambi i trattamenti a dosaggi differenti³¹, con una buona tollerabilità di ambedue le molecole.

Sicurezza

Le statine sono molecole con eccellente profilo di sicurezza e generalmente molto ben tollerate. L'aumento delle transaminasi si osserva nello 0,5-2% dei pazienti trattati, è dose-dipendente, non connesso a epatotossicità, e reversibile con la riduzione della dose o sospensione della terapia. A tuttora non è stata sicuramente dimostrata progressione dell'insufficienza epatica da statine e non esistono evidenze che peggiorino una patologia epatica pre-esistente (nella steatosi epatica si osserva riduzione delle transaminasi con l'utilizzo di statina). Anche la colestasi e una malattia epatica in fase attiva non ne controindicano l'uso e non peggiorano l'outcome nei pazienti con elevazione cronica di transaminasi da epatite HBV e HCV correlata³²⁻³⁵.

Per quanto riguarda la tossicità muscolare, descritta come aumento delle CPK superiore 10 volte al normale, si verifica in una minoranza dei pazienti (0,01-0,5%); la mialgia senza movimento delle CPK si osserva solo nel 2-7% dei pazienti, possibilmente correlata alla riduzione della sintesi endogena del coenzima Q e reversibile con la supplementazione di questo³⁶. La tanto temuta rhabdmiolisi è molto rara ed è sempre reversibile se la diagnosi è precoce con la sospensione del farmaco e l'idratazione. È quasi sempre dovuta all'associazione di altri farmaci che utilizzano la stessa via metabolica³⁷.

Dati recenti hanno mostrato come, con la terapia ipolipemizzante aggressiva con statine ad alta efficacia, non esista alcuna relazione tra la riduzione, anche estrema, di colesterolo LDL con gli eventi avversi, mentre vi è una correlazione lineare tra dose maggiore e aumento di

Tabella I

Farmaco	Dose (mg/die)	Riduzione % LDL
Atorvastatina	10*	39
Lovastatina	40*	31
Pravastatina	40*	34
Simvastatina	20-40*	35-41
Fluvastatina	40-80	25-35
Rosuvastatina	5-10**	39-45

* Disponibili fino alla dose di 80 mg. Per ogni raddoppio della dose sopra la dose standard si ottiene una riduzione di LDL circa del 6%. ** dosi disponibili fino a 40 mg. Modificata da: Grundy et Al: Recent clinical trials and NCP ATPIII. *Circulation* July 13, 2004;110:227-239

CPK e transaminasi. Meglio quindi l'utilizzo di una statina più potente una dose più bassa. Si deve ricordare anche che la lipofilia di alcune statine, consentendone una maggior penetrazione nel tessuto muscolare, ha più elevate probabilità di produrre effetti miotossici. La rosuvastatina, oltre ad essere idrofila, ha un metabolismo non solo attraverso la via del citocromo P450 (CYP)3 A4^{37, 38} ma anche attraverso la via dei citocromi P450 (CYP) 2C9 e P450 (CYP) 2C19³⁹, risultando in un'ottima tollerabilità⁴⁰. Interessante anche nell'ottica di una potenziale associazione con fenofibrato in pazienti che, nonostante la terapia ottimizzata con statina, restino ad alto rischio (rischio residuo) per la quota di colesterolo non-HDL non a target (situazione molto frequente nei soggetti diabetici).

Oltre le LDL

Recentemente si è osservato che nella SCA mortalità ed eventi avversi aumentano nel gruppo di pazienti con colesterolo HDL basso (mortalità 3% vs 0% a 1 mese e 11.3% vs 3.8% a 1 anno)⁴¹ e i valori plasmatici di HDL, ma non di LDL, misurati nella fase iniziale della SCA, predicono il rischio di nuovi eventi cardiovascolari nelle seguenti 16 settimane⁴².

Nel complesso si calcola che per ogni aumento di 1 mg/dl di HDL il rischio cardiovascolare si riduce del 2-3%.

Gli effetti cardioprotettori delle HDL sono attribuibili alla capacità delle ApoA1, maggior proteina costituente, di iniziare l'efflusso di colesterolo, di indurre la rimozione di colesterolo dai vasi al fegato per eliminarlo.

Una metanalisi di 37 trial randomizzati dal 1999 al 2007, per un totale di 32.528 pazienti, nei quali era stata utilizzata rosuvastatina, atorvastatina o simvastatina, ha valutato l'effetto di

queste statine sulle HDL, dimostrando che la capacità di aumentare le HDL non è uguale per tutte le molecole e, mentre rosuvastatina, in maniera maggiore, e simvastatina le aumentano in modo dose-dipendente, l'atorvastatina partendo dai 20 mg le riduce; le ApoA1 seguono l'andamento delle HDL per tutte le dosi e per le tre statine. L'aumento delle HDL è completamente indipendente dalla riduzione delle LDL e predittori robusti ed indipendenti di aumento delle HDL indotto da statina sono i valori basali di HDL, i valori basali di trigliceridi e la presenza di diabete mellito^{43, 44}.

La terapia con statina si associa a riduzione della placca coronarica quando si riducono sostanzialmente le LDL ed aumentano le HDL più del 7.5%⁴⁵.

Conclusioni

La riduzione del colesterolo LDL in tutti i trial con statine riduce gli eventi cardiovascolari in prevenzione secondaria.

Le statine nella SCA vanno iniziate precocemente, in tutti i pazienti indipendentemente dai valori di colesterolemia di base e che non abbiano controindicazioni ad esse. Somministrate prima della rivascolarizzazione percutanea, riducono gli eventi periprocedurali e gli eventi cardiovascolari maggiori a 30 giorni.

Si raccomanda il trattamento intensivo con obiettivo di LDL inferiore ai 70 mg/dl nei pazienti ad elevatissimo rischio. È più sicuro ed efficace il trattamento con le molecole più potenti e con la capacità di aumentare maggiormente i valori di HDL ed ApoA1. Il trattamento, dopo l'evento acuto, deve essere proseguito cronicamente a dosaggio pieno, se ben tollerato, ricordando che prognosticamente è peggio sospendere la terapia con statina rispetto al non averla mai iniziata⁴⁶.

BIBLIOGRAFIA

1. ENOS WF, HOLMES RH, BEYER J: Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea: preliminary report. *J Am Med Assoc* 1953;152:1090-1093
2. ENOS WF, HOLMES RH, BEYER J: *Landmark article* July 18, 1953. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea, Preliminary report by William F. Enos, Robert H. Holmes and James Beyer. *JAMA* 1986;256:2859-2862
3. JOSEPH A, ACKERMAN D, TALLEY JD et Al: Manifestations of coronary atherosclerosis in young trauma victims: an autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:459-467
4. SIMMONS ML, WINDECKER S: Chronic stable coronary artery disease: drugs vs rivascularization. *Eur Heart J* 2010;31:530-541
5. FALK E, SHAH PK, FUSTER V: Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-671
6. HATEM S, BOCCARA F: Statin, the black box. *Arch Cardiovasc Dis* 2008;101:377-379
7. AENGEVAEREN WR, UIJEN GJ, BRUSCHKE AV et Al: Functional evaluation of lipid-lowering therapy by pravastatin in the regression growth evaluation statin study (REGRESS). *Circulation* 1997;96:429-435
8. BRITTEN MB, ZEIHNER AM, SCHACHINGER V: Clinical importance of coronary endothelial vasodilator dysfunction and therapeutic options. *J Intern Med* 1999;245:315-327
9. BASSAND JP, HAMM CW, ARDISSINO D et Al: Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2007;28:1598-1660
10. MORRISSEY RP, DIAMOND GA, SANJAY K: Statins in acute coronary syndrome: do the guideline recommendations match the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1425-1433
11. SCHWARTZ GG, OLSSON AG, EZECOWITZ MD et Al: Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndrome: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-1718
12. FONAROW GC, GAWLINSKI A, MOUGHRABU S et Al: Improved treatment of coronary heart disease by implementation of a cardiac atherosclerosis management program (CHAMP). *Am J Cardiol* 2001;87:819-822
13. SCOTT WRIGHT R, MURPHY JG, BYBEE KA et Al: Statin lipid-lowering therapy for acute myocardial infarction and unstable angina: efficacy and mechanism of benefit. *Mayo Clin Proc* 2002;77:1085-1092
14. TAKARADA S, IMANISHI T, KUBO T et Al: Effect of statin therapy on coronary fibrous-cap thickness in patients with acute coronary syndrome: assessment by optical coherence tomography study. *Atherosclerosis* 2009;202:491-497
15. BRIGUORI C, VISCONTI G, FOCACCIO A et Al: Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2157-2163
16. PATTI G, PASCERI V, COLONNA G et Al: Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1272-1278
17. DI SCIASCIO G, PATTI G, PASCERI V et Al: Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:558-565
18. YUN KH, JEONG MK, OH SK et Al: The beneficial effect of high loading dose of rosuvastatin before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2009;137:246-251
19. HAO PP, CHEN IG, WANG JL et Al: Meta-analysis of the role of high-dose statins administered prior to PCI in reducing MACE in patients with coronary artery disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010;37:496-500
20. TIKKANEN MJ, SZAREK M, FAYYAD R et Al: Total cardiovascular disease burden: comparing intensive with moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2353-2357
21. MURPHY SA, CANNON CP, WIVIOTT SD et Al: Reduction in recurrent cardiovascular events with intensive lipid-lowering statin therapy compared with moderate lipid-lowering statin therapy after acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2358-2362
22. CANNON CP, BRAUNWALD E, McCABE CH et Al: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *New Engl J Med* 2004;350:1495-1504
23. OLSSON AG, SCHWARTZ GG, SZAREK M et Al: Effects of high doses atorvastatin in patients > 65 years of age with acute coronary syndrome (from MIRACLE study). *Am J Cardiol* 2007;99:632-635
24. MURPHY SA, CANNON CP, WIVIOTT SD et Al: Effect of intensive lipid-lowering therapy on mortality after acute coronary syndrome (a patients level analysis of the A-Z and PROVE-IT-TIMI 22 trials). *Am J Cardiol* 2007;100:1047-1051
25. HULTEN E, JACKSON J, DOUGLAS K et Al: The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome. *Arch Intern Med* 2006;166:1814-1821
26. LEONE AM, RUTELLA S, GIANNICO MB et Al: Effect of intensive vs standard statin therapy on endothelial progenitor cells and left ventricular

- function in patients with acute myocardial infarction: STRAP trial. *Int J Cardiol* 2008;130:457-462
27. JIA XW, FU XH, ZHANG J et Al: Intensive cholesterol lowering with statin improve the outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Chin Med J* 2009;122:659-664
 28. HIRO T, KIMURA T, MORIMOTO T et Al: Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:293-302
 29. JONES PH, DAVIDSON MH, STEIN EA et Al: Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152-160
 30. STENDER S, SCHUSTER H, BARTER P et Al: Comparison of rosuvastatin with atorvastatin, simvastatin and pravastatin in achieving cholesterol goals and improving plasma lipids in hypercholesterolaemic patients with or without the metabolic syndrome in the MERCURY trial. *Diabetes Obes Metabol* 2005;7:430-438
 31. LABLANCHE JM, TARDIFF JC, LEONE A et Al: Effects of rosuvastatin and atorvastatin on the ApoB/ApoA1 ratio in patients with acute coronary syndrome (CENTAURUS trial). *Eur Heart J* 2008;29(abstracts suppl):345
 32. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3145
 33. PASTERNAK RC, SMITH SC, BAIREY-MERZ N et Al: ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:567-572
 34. VUPPALANCHI R, EVEGENIA T, NAGA C: Patients with elevated baseline liver enzyme do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzyme. *Am J Med Sci* 2005;329:62-65
 35. CHALASANI N, AJADHEY H, KESTERSON J et Al: Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004;126:1287-1292
 36. CASO G, KELLY P, MCNURLAN A et Al: Effect of coenzyme Q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. *Am J Cardiol* 2007;99:1409-1412
 37. BALLANTYNE CM, CORSINI A, DAVIDSON MH et Al: Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch Intern Med* 2003;163:553-564
 38. DAVIDSON MH: Combination therapy for dyslipidaemia: safety and regulatory considerations. *Am J Cardiol* 2002;90:50K-60K
 39. McTAGGART F, BUCKETT L, DAVIDSON R et Al: Preclinical and clinical pharmacology of rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *Am J Cardiol* 2001;87:28B-32B
 40. BREWER HB JR: Benefit-risk assessment of rosuvastatin 10 to 40 milligrams. *Am J Cardiol* 2003;92(Suppl):23k-29k
 41. WOLFRAM RM, BREWER HB, XUE Z et Al: Impact of low high density lipoproteins on in-hospital events and one year clinical outcomes in patients with non-ST elevation myocardial infarction acute coronary syndrome treated with drug eluting stent implantation. *Am J Cardiol* 2006;98:711-717
 42. OLSSON AG, SCHWARTZ GG, SZAREK M et Al: High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome; results from MIRACL trial. *Eur Heart J* 2005;26:890-896
 43. RYE KA, BURSILL CA, LAMBERT G et Al: The metabolism and anti-atherogenic properties of HDL. *J Lipid Res* 2009;50:S195-S200
 44. BARTER PJ, BRANDRUP-WOGENSEN G, PALMER MK et Al: Effect of statins on HDL: a complex process unrelated to changes in LDL: analysis of the VOYAGER data-base. *J Lipid Res* 2010;51:1546-1553
 45. NICHOLLS SJ et Al: Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007;297(5):499-508
 46. DASKALOPOULOU SS, DELANEY JAC, FILION KB et Al: Discontinuation of statin therapy following an acute myocardial infarction: a population-based study. *Eur Heart J* 2008;29:2083-2091

GLI INIBITORI DELL'HMGCOA REDUTTASI: LA FARMACOLOGIA DIETRO LE DIFFERENZE CLINICHE

Francesca Zimetti, Franco Bernini

Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Biologiche e Chimiche Applicate, Università degli Studi di Parma

Introduzione

Le malattie cardiovascolari rimangono la principale causa di morte per uomini e donne del mondo industrializzato. I lipidi sono coinvolti in maniera intrinseca nei processi aterogenici, che sfociano nelle patologie cardiovascolari, e gli interventi terapeutici mirati a migliorare il metabolismo lipoproteico sono diventati un caposaldo nella prevenzione primaria e secondaria. Numerosi trials clinici hanno dimostrato che correggendo la dislipidemia si riducono la progressione dell'aterosclerosi e i conseguenti eventi cardiovascolari. La riduzione del colesterolo LDL (LDL-C) rimane quindi il principale target lipidico per ridurre il rischio cardiovascolare¹.

Evidenze di una diretta relazione tra livelli di LDL-C e la frequenza di sviluppo di eventi cardiovascolari in donne e uomini asintomatici è emersa nel "Framingham Heart Study", nel "Multiple Risk Factor Intervention Trial", e nel "Lipid Research Clinics Trial"². La lunga serie di risultati dei grandi trial clinici randomizzati in prevenzione primaria o secondaria hanno condotto alla definizione delle linee guida del "National Education Program and Adult Treatment Panel III" (NCEP-ATP III) per il trattamento del colesterolo LDL nei pazienti a rischio cardiovascolare¹. Le linee guida del NCEP sottolineano l'importanza della riduzione del rischio cardiovascolare ottenuta con modifiche dello stile di vita e della aderenza alla strategia terapeutica adottata. Le modifiche dello stile di vita comprendono un miglioramento delle abitudini alimentari, la riduzione di peso, l'esercizio fisico e la rinuncia al fumo. Tuttavia, nonostante le modifiche dello stile di vita possano contribuire ad un miglioramento del profilo lipidico, tale miglioramento molto spesso è modesto. La gran parte dei pazienti con malattie cardiovascolari o elevato rischio necessita, infatti, della terapia farmaco-

logica per raggiungere gli obiettivi terapeutici. La maggior parte delle evidenze cliniche sulla base di cui sono state formulate le linee guida del NCEP-ATP III (aggiornamento avvenuto nel 2004) derivano da risultati di studi clinici con le statine³. La loro efficacia nel ridurre i livelli plasmatici di LDL-C si associa ad un'importante riduzione del rischio cardiovascolare, come per la prima volta documentato nel 1994 dai risultati dello studio 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), in cui la Simvastatina ha determinato una riduzione del 42% della mortalità cardiovascolare⁴.

Le statine

La classe di farmaci delle statine comprende molecole con diverse analogie strutturali e un comune meccanismo d'azione che è alla base della loro azione farmacologica e clinica: l'inibizione selettiva della HMGCoA reduttasi, enzima chiave nella biosintesi del colesterolo, in grado di catalizzare la conversione dell'HMGCoA in mevalonato. L'inibizione competitiva dell'enzima da parte delle statine determina una ridotta sintesi epatica di colesterolo, cui segue uno stimolo dell'espressione epatica dei recettori delle LDL con un conseguente aumento dell'uptake di LDL-C dal plasma e una sua riduzione dei livelli circolanti⁵. L'inibizione dell'enzima HMGCoA reduttasi comporta nella cellula due importanti conseguenze biochimiche: da un lato l'inibizione della sintesi di colesterolo come sopra descritto, ma anche una ridotta formazione di prodotti isoprenoidi cui segue un'inibizione nella produzione delle GTP-binding proteins (figura 1). Queste azioni conferiscono alle statine, oltre alla capacità di ridurre i livelli di colesterolo LDL, la possibilità di agire con effetti non lipidici, che possono contribuire, almeno parzialmente, alla riduzione del rischio cardiovascolare.

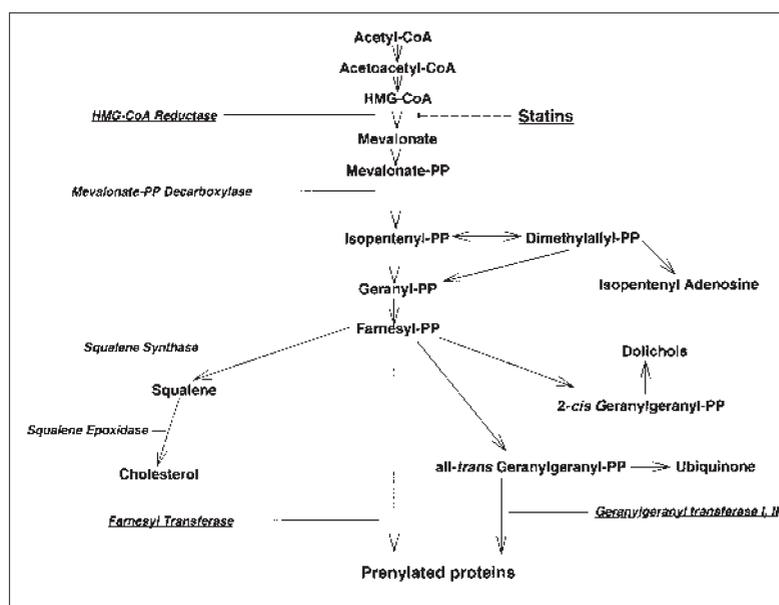


Figura 1 La biosintesi del colesterolo²⁸.

Gli effetti indipendenti dalla riduzione dei livelli di LDL-C delle statine vengono definiti pleiotropici e possono avere importanti implicazioni cliniche. Alcuni degli effetti cosiddetti pleiotropici comprendono il miglioramento della funzione endoteliale mediante aumento della produzione della eNOS endoteliale, riduzione della proliferazione delle cellule muscolari lisce e dei macrofagi, una riduzione dell'attività piastrinica, un effetto stabilizzante sulla placca aterosclerotica, antiossidante, anti-infiammatorio ed immunomodulatore⁶. È bene sottolineare che a molti di questi effetti può contribuire in modo determinante l'effetto stesso di riduzione dell'LDL-C. La letteratura riporta numerose evidenze di effetti pleiotropici a carico delle statine: la Fluvastatina ad esempio, nel nostro laboratorio, in un modello in vitro di macrofagi umani e murini in coltura si è dimostrata in grado di inibire, in maniera dose-dipendente, la secrezione di metallo proteinasi-9 (MMP-9)⁷. Più recentemente sono stati condotti studi clinici atti a dimostrare gli effetti pleiotropici delle statine in categorie di soggetti ad elevato rischio cardiovascolare: in pazienti con scompenso cardiaco, infatti, la somministrazione di Rosuvastatina 10 mg per un mese ha ridotto i livelli circolanti di MMP-2 e MMP-9⁸. Inoltre, la Rosuvastatina ad un più alto dosaggio (40 mg) e nella stessa tipologia di pazienti ha promosso l'angiogenesi, cor-

retto la funzionalità endoteliale e migliorato il remodeling cardiaco⁹. Anche la somministrazione di Atorvastatina ad un dosaggio pari a 30 mg/die per almeno 8 settimane a pazienti con patologie cardiovascolari ma normocolesterolemici ha modificato in maniera positiva l'emostasi, la fibrinolisi e ridotto l'infiammazione¹⁰.

Gli effetti pleiotropici delle statine sulle funzioni vascolari sembrano quindi contribuire in maniera significativa agli effetti benefici della terapia con statine nelle patologie cardiovascolari. Nello studio clinico CEZAR (Effect of coadministration of ezetimibe with statin therapy versus statin therapy alone on flow-mediated vasodilation in patients with coronary heart disease) il trattamento con sola Atorvastatina 80 mg ha migliorato la dilatazione flusso-mediata in pazienti con patologie coronariche, in maniera maggiore rispetto al trattamento combinato di Atorvastatina 10mg ed Ezetimibe 10mg¹¹. Alcuni effetti pleiotropici sono quindi da ascrivere probabilmente all'utilizzo della statina e alla sua attività di blocco dell'enzima HMGCoA reductasi. Tale ipotesi viene riportata per molti degli effetti pleiotropici descritti per le statine¹².

Un importante e ampiamente studiato effetto pleiotropico delle statine è quello antinfiammatorio a cui consegue una riduzione di alcuni marcatori dell'infiammazione sistemica quali la proteina C reattiva ad alta sensibilità (hsCRP), che possono contribuire alla riduzione

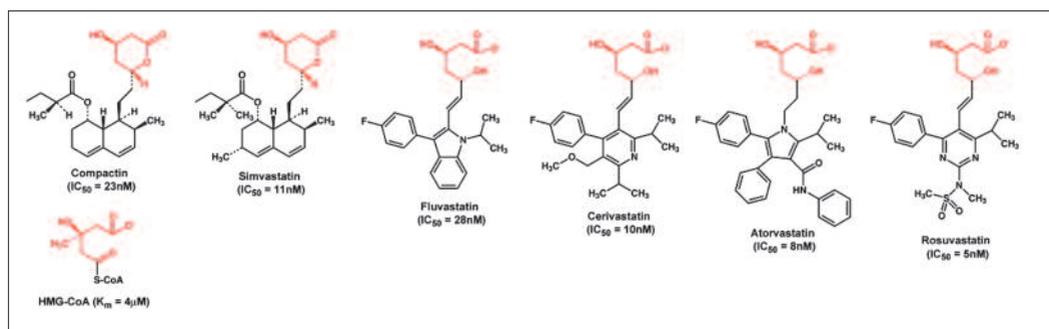


Figura 2 La struttura chimica delle statine²⁹.

ne del rischio cardiovascolare sommandosi agli effetti legati alla riduzione delle LDL¹³. Ad esempio, nello studio JUPITER, condotto in soggetti normocolesterolemici (con valori di LDL-C inferiori ai 130 mg/dL), ma con livelli elevati di hsCRP (≥ 2 mg/L), il trattamento con Rosuvastatina 20 mg ha comportato una riduzione di circa il 50% nell'incidenza di infarto del miocardio, parallelamente ad una riduzione di analoga entità di LDL-C e ad una riduzione del 37% dei livelli di hsCRP. Una successiva analisi dello studio JUPITER ha inoltre evidenziato come la relazione tra la riduzione di LDL-C e quella della hsCRP ottenuta con il trattamento sia minima ($r = 0.10$) e che quindi meno del 2% della varianza nei livelli di hsCRP raggiunti sia riconducibile alla varianza nei livelli di LDL-C; questo presupporrebbe che gli effetti antinfiammatori della Rosuvastatina sarebbero solo in parte spiegati con il suo effetto ipocolesterolemizzante, enfatizzando ancora una volta l'importanza degli effetti pleiotropici di tipo antinfiammatorio¹⁴. Lo studio JUPITER suggerisce che dosi e statine a massima efficacia possono favorire la comparsa di effetti pleiotropici di tipo antinfiammatorio, oltre al massimale effetto ipocolesterolemizzante, essendo entrambi gli effetti ricondu-

cibili alla loro capacità di inibizione a carico dell'enzima HMGCoA reduttasi. Entrambi gli effetti possono concorrere alla riduzione del rischio cardiovascolare che, come ampiamente documentato dall'esperienza clinica, si ottiene con questa classe di farmaci⁴. Ad analoghe conclusioni sono giunti gli autori dello studio CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial In Heart Failure), che ha valutato l'effetto della Rosuvastatina su pazienti con scompenso cardiaco; l'infiammazione gioca infatti un ruolo primario nello scompenso cardiaco, inoltre, nei pazienti con scompenso cardiaco, in contrasto con la popolazione generale, bassi livelli di colesterolo rappresentano un marker indipendente di prognosi sfavorevole. Nello studio CORONA, i benefici della Rosuvastatina in termini di riduzione di mortalità si sono osservati unicamente nei pazienti con elevati livelli di hsCRP all'inizio dello studio; è improbabile che l'effetto sia legato ai valori di LDL-C di partenza o alla riduzione degli stessi ottenuta dal trattamento farmacologico, poiché in tutti i gruppi di pazienti entrambi i parametri si sono rivelati analoghi¹⁵.

Nonostante tutte le statine condividano lo stesso meccanismo d'azione, esistono all'interno di questa classe di farmaci differenze strut-

Tabella 1 La farmacologia delle statine²⁸

	IC ₅₀ (nM)	T _{1/2} (h)	Metabolismo epatico (Cyp P450 3A4)	Epatoselettività	Solubilità
Rosuvastatina	5.4	20.8	NO	3.3	idrofila
Atorvastatina	8.2	15-30	SI	2.2	lipofila
Cerivastatina	10.0	-	SI	-0.14	lipofila
Simvastatina	11.2	2-3	SI	0.54	lipofila
Fluvastatina	27.6	0.5-2.3	NO	-0.04	lipofila
Pravastatina	44.1	1.3-2.8	NO	3.3	idrofila

turali che conferiscono alle singole molecole caratteristiche farmacologiche specifiche (figura 2 e tabella I)¹⁶.

Queste differenze possono avere importanti implicazioni cliniche. Infatti, se da una parte la capacità di inibire la reduttasi è determinata dalla presenza sulla molecola di una struttura chimica uguale in tutte le statine, il farmacoforo, la restante parte della molecola è caratterizzata dalla presenza di differenti gruppi funzionali che determinano proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche distintive delle specifiche molecole. Da un punto di vista clinico le proprietà più significative sono l'affinità per la reduttasi e il grado di lipofilia della molecola. La Rosuvastatina rappresenta un ottimo esempio di questo rapporto struttura azione e delle sue implicazioni cliniche⁵. La presenza sulla molecola di un gruppo metansolfonico concorre a determinare alta affinità per l'enzima e alta idrofilia della molecola. La prima conseguenza è che la Rosuvastatina è la statina più attiva nell'inibire l'attività della reduttasi e in clinica risulta essere la più efficace (effetto massimo ottenibile) e la più potente (dose minore per ottenere lo stesso effetto) nel ridurre il colesterolo LDL. La seconda statina in termini di attività ipocolesterolemizzante è la Atorvastatina che presenta una affinità per l'enzima minore della Rosuvastatina, ma superiore alle statine meno attive come Simvastatina, Pravastatina e Fluvastatina. Le diverse statine sono state messe a confronto nello studio STELLAR (Statin Therapy for Elevated Lipid Levels Compared Across Doses to Rosuvastatin)¹⁷. L'efficacia ipocolesterolemizzante è risultata variare dal 20-30% della Pravastatina fino al 55% circa della Rosuvastatina. Lo studio ha sottolineato l'importanza della scelta della statina in funzione del goal terapeutico da raggiungere e dell'LDL-C basale dei soggetti da trattare. I risultati sono stati supportati dallo studio VOYAGER, una recente meta-analisi condotta su 37 studi clinici, finalizzata a caratterizzare l'effetto di diverse statine sui lipidi plasmatici; in particolare sono state messe a confronto dosi crescenti di Rosuvastatina, Atorvastatina e Simvastatina, che rappresentano le tre statine più utilizzate nella pratica clinica. Lo studio conferma la cosiddetta regola del 6% per cui al raddoppiare della dose di ciascuna statina si ottiene una riduzione del

6% nei valori di colesterolo LDL. Inoltre, come nello studio STELLAR si sottolinea la maggiore efficacia della Rosuvastatina, che, ad un dosaggio di 20 mg determina una riduzione del colesterolo LDL pari al $49.5\% \pm 0.5\%$; una riduzione di tale entità si ottiene soltanto con Atorvastatina 80mg ($-50.2\% \pm 0.4\%$) o con simvastatina 80mg ($-45.0\% \pm 1.0\%$)¹⁸.

La maggior efficacia ipocolesterolemizzante della Rosuvastatina rispetto all'Atorvastatina risulta anche dagli studi PULSAR (Prospective Study to Evaluate the Utility of Low Doses of the Statins Atorvastatin and Rosuvastatin) e POLARIS (Prospective Optimization of Lipids by Atorvastatin or Rosuvastatin Investigated in High-risk Subjects with Hypercholesterolemia), condotti su pazienti ad elevato rischio di eventi cardiovascolari, in cui il raggiungimento del target lipidico è solitamente più difficile, poiché spesso si tratta di pazienti altamente ipercolesterolemici¹⁹.

Per quanto riguarda l'alto grado di idrofilia, caratteristica condivisa da Rosuvastatina e Pravastatina (tabella I), essa conferisce a queste molecole la capacità di penetrare nella cellula attraverso un sistema di trasporto specifico e al contempo riduce la possibilità per il farmaco di entrare nella cellula attraverso il meccanismo aspecifico di diffusione passiva. Questo comporta un maggior tropismo per il fegato da parte di queste statine rispetto alle molecole più lipofile come Atorvastatina e Simvastatina. Conseguenza della ridotta lipofilia è anche una ridotta o assente biotrasformazione della molecola da parte del citocromo P450¹⁶. Questo è stato dimostrato dall'osservazione che, in volontari sani, il 90% di C-rosuvastatina somministrata per via orale, è stata ritrovata immodificata nelle feci⁵.

Dal momento che questo sistema enzimatico è coinvolto nel metabolismo di una gran parte di farmaci di comune utilizzo terapeutico, questo riduce, anche se non annulla, la probabilità di interazioni farmacologiche indesiderate⁵. Come sottolineato precedentemente le statine con alta affinità per la reduttasi sono in grado di ottenere una più intensa inibizione dell'attività di questo enzima a cui consegue una maggior efficacia clinica. Sulla base dell'esperienza con altre classi di farmaci parrebbe logico aspettarsi che una maggior attività farmacologica possa accompagnarsi ad una più elevata probabilità di comparsa di effetti collaterali,

generando la necessità di un'attenta valutazione del rapporto rischio beneficio nella scelta non solo della dose, ma anche del farmaco da utilizzare. Nel caso delle statine, al contrario, l'aumentata attività farmacologica non si accompagna ad un proporzionale aumento del rischio di comparsa di effetti indesiderati²⁰.

In altri termini la comparsa di effetti indesiderati dipende dalla dose della statina, ma non dalla sua capacità di inibire la reduttasi e quindi della sua efficacia clinica. Le ragioni di questa, per molti versi inaspettata, mancata correlazione tra efficacia terapeutica e rischio tossicologico non sono del tutto chiarite; per quanto riguarda la Rosuvastatina, questo potrebbe essere almeno in parte spiegato con il già ricordato tropismo epatico legato alla idrofilia di questa molecola²¹. La conseguenza clinica di questa caratteristica delle statine è che a parità di sicurezza d'uso è possibile ottenere una più intensa inibizione della reduttasi, o alternativamente, la stessa inibizione, ma a dosi più basse, con la conseguente riduzione del rischio di comparsa di effetti collaterali. Quindi le statine più efficaci possono essere migliori sia in termini relativi di rapporto rischio-beneficio sia in termini assoluti di migliore tollerabilità a parità di efficacia clinica. In pratica, nel caso delle statine, meno efficacia non è sinonimo di miglior tollerabilità.

Un altro effetto che può differenziare una statina da un'altra è la capacità di incrementare le concentrazioni plasmatiche delle HDL, che come noto sono considerate protettive grazie alla loro attività antitrombotica, antiossidante, antinfiammatoria e per la promozione del trasporto inverso del colesterolo (RCT), mediante il quale il colesterolo dai tessuti periferici viene veicolato al fegato per la successiva escrezione²². Nello studio MIRACL (Myocardial Ischemia with Acute Cholesterol Lowering), ad esempio, i valori di HDL rappresentano l'unico parametro predittivo di eventi in pazienti con sindrome coronarica acuta e in terapia con sta-

tine²³. Per quanto riguarda l'attività delle statine sulle HDL, dal precedentemente citato studio STELLAR si evince che la Rosuvastatina dimostra effetti di stimolo che raggiungono circa il 10% alla dose di 40mg, mentre l'Atorvastatina appare meno attiva (+ 2.1%) soprattutto alle dosi maggiori che sono quelle necessarie per una più intensa inibizione della reduttasi²⁴.

La Rosuvastatina si dimostra più attiva nell'innalzare i livelli plasmatici di HDL anche in pazienti ad elevato rischio di eventi cardiovascolari, come suggerito dai trials clinici PULSAR e POLARIS¹⁹. Altre statine come la Simvastatina possono avere una efficacia paragonabile alla Rosuvastatina sui livelli circolanti di HDL, ma in presenza di un effetto più modesto di riduzione delle LDL. Ne deriva quindi un effetto meno favorevole sul rapporto tra LDL e HDL circolanti. Dal momento che il colesterolo che si accumula nelle lesioni aterosclerotiche è fornito dalle LDL o loro forme modificate e rimosso dalle HDL, tale rapporto può incidere sulla progressione e regressione della lesione aterosclerotica stessa. Il meccanismo attraverso il quale le statine incrementano i livelli di HDL non è stato tuttora chiarito, ma potrebbe essere spiegato con una induzione della sintesi della proteina ABCA1 (ATP-binding cassette transporter A1) epatica, responsabile della biogenesi delle HDL, con una riduzione dell'attività dell'enzima CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein), coinvolto al contrario nel catabolismo delle stesse, o alternativamente con il blocco dell'enzima HMG-CoA reduttasi²⁵⁻²⁷.

In conclusione le diverse molecole che appartengono alla classe delle statine, pur condividendo il medesimo meccanismo d'azione, sono caratterizzate da significative differenze farmacologiche che ne modificano l'effetto clinico in termini di efficacia terapeutica e sicurezza d'uso. Queste differenze in molti casi possono rendere più vantaggioso l'uso delle molecole più attive.

BIBLIOGRAFIA

1. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497
2. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251:351-364
3. GRUNDY SM, CLEEMAN JI, MERZ CN et Al: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult

- Treatment Panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:e149-161
4. MAYS ME, DUJOVNE CA: Pleiotropic effects: should statins be considered an essential component in the treatment of dyslipidemia? *Curr Atheroscler Rep* 2008;10:45-52
 5. CROUSE JR, 3rd: An evaluation of rosuvastatin: pharmacokinetics, clinical efficacy and tolerability. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4:287-304
 6. LUDMAN A, VENUGOPAL V, YELLON DM, HAUSENLOY DJ: Statins and cardioprotection--more than just lipid lowering? *Pharmacol Ther* 2009;122:30-43
 7. BELLOSTA S, VIA D, CANAVESI M, PFISTER P et Al: HMG-CoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1671-1678
 8. TOUSOULIS D, ANDREOU I, TENTOLOURIS C et Al: Comparative effects of rosuvastatin and allopurinol on circulating levels of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2009 [Epub ahead of print]
 9. ERBS S, BECK EB, LINKE A et Al: High-dose rosuvastatin in chronic heart failure promotes vasculogenesis, corrects endothelial function, and improves cardiac remodeling - Results from a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Int J Cardiol* 2010 [Epub ahead of print]
 10. WALTER T, SZABO S, SUSELBECK T et Al: Effect of atorvastatin on haemostasis, fibrinolysis and inflammation in normocholesterolaemic patients with coronary artery disease: a post hoc analysis of data from a prospective, randomized, double-blind study. *Clin Drug Investig* 2010;30:453-460
 11. OSTAD MÅ, EGGEING S, TSCHENTSCHER P et Al: Flow-mediated dilation in patients with coronary artery disease is enhanced by high dose atorvastatin compared to combined low dose atorvastatin and ezetimibe: results of the CEZAR study. *Atherosclerosis* 2009;205:227-232
 12. JASINSKA M, OWCZAREK J, ORSZULAK-MICHALAK D: Statins: a new insight into their mechanisms of action and consequent pleiotropic effects. *Pharmacol Rep* 2007;59:483-499
 13. RIDKER PM, DANIELSON E, FONSECA FA et Al: Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009;373:1175-1182
 14. FONSECA FA, IZAR MC: Primary prevention of vascular events in patients with high levels of C-reactive protein: the JUPITER study. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:1041-1056
 15. McMURRAY JJ, KJEKSHUS J, GULLESTAD L et Al: Effects of statin therapy according to plasma high-sensitivity C-reactive protein concentration in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): a retrospective analysis. *Circulation* 2009;120:2188-2196
 16. SCHACHTER M: Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19:117-125
 17. JONES PH, DAVIDSON MH, STEIN EA et Al: Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152-160
 18. NICHOLLS SJ, BRANDRUP-WOGENSEN G, PALMER M, BARTER PJ: Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol* 2010;105:69-76
 19. SCHUSTER H: The GALAXY Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007;5:177-193
 20. JACOBSON TA: Statin safety: lessons from new drug applications for marketed statins. *Am J Cardiol* 2006;97:44C-51C
 21. SATHASIVAM S, LECKY B: Statin induced myopathy. *BMJ* 2008;337:a2286
 22. CHAPMAN MJ, ASSMANN G, FRUCHART JC et Al: Raising high-density lipoprotein cholesterol with reduction of cardiovascular risk: the role of nicotinic acid--a position paper developed by the European Consensus Panel on HDL-C. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1253-1268
 23. OLSSON AG, SCHWARTZ GG, SZAREK M et Al: High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial. *Eur Heart J* 2005;26:890-896
 24. PACKARD C: A triumvirate of targets in the prevention and treatment paradigm for cardiovascular disease. *Atheroscler Suppl.* 2006;7:21-29
 25. McTAGGART F, JONES P: Effects of statins on high-density lipoproteins: a potential contribution to cardiovascular benefit. *Cardiovasc Drugs Ther* 2008;22:321-338
 26. ZANOTTI I, POTI F, FAVARI E et Al: Pitavastatin effect on ATP binding cassette A1-mediated lipid efflux from macrophages: evidence for liver X receptor (LXR)-dependent and LXR-independent mechanisms of activation by cAMP. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;317:395-401
 27. ZANOTTI I, FAVARI E, SPOSITO AC et Al: Pitavastatin increases ABCA1-mediated lipid efflux from Fu5AH rat hepatoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;321:670-674
 28. CORSINI A, BELLOSTA S, BAETTA R et Al: New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* 1999;84:413-428
 29. ISTVAN ES, DEISENHOFER J: Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science* 2001;292:1160-1164

ADERENZA E SOSTENIBILITÀ TERAPEUTICA. UNA SFIDA DA VINCERE

Furio Colivicchi, Alessandro Aiello

Dipartimento Cardiovascolare Azienda Complesso Ospedaliero "S. Filippo Neri", Roma

Comportamenti prescrittivi e aderenza terapeutica

Negli ultimi 20 anni una notevole mole di studi clinici di prevenzione primaria e secondaria ha dimostrato che diverse categorie di farmaci sono in grado di ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare in modo clinicamente significativo. Nonostante le forti evidenze scientifiche, numerosi studi osservazionali indicano una diffusa sottoutilizzazione dei trattamenti farmacologici raccomandati dalle linee guida per la gestione clinica delle malattie cardiovascolari¹⁻⁵. Questo deficit di intervento comporta, inevitabilmente, il mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici raccomandati e sembra derivare da un complesso intreccio di fattori correlati alle convinzioni ed agli atteggiamenti dei medici e dei pazienti, come pure ai limiti del sistema sanitario nel suo insieme¹⁻⁵. In generale, la gestione clinica dei principali fattori di rischio cardiovascolare resta spesso a livelli non ottimali a causa dell'inerzia terapeutica del medico⁶. Questo fenomeno si caratterizza come la combinazione di diversi elementi. In effetti, appaiono rilevanti la mancata prescrizione dei trattamenti raccomandati, la prescrizione di dosaggi insufficienti ma, soprattutto, l'assenza di reazioni efficaci di fronte al mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici.

D'altro canto, il corretto impiego dei trattamenti consigliati dalle linee guida si correla ad una migliore prognosi clinica⁷. Pertanto, in epoca di *evidence-based medicine*, molti dei programmi indirizzati al miglioramento della qualità delle cure vorrebbero favorire la corretta ed appropriata prescrizione dei farmaci raccomandati dalle linee guida^{8,9}. L'implementazione delle terapie farmacologiche basate sull'evidenza scientifica è infatti considerata un indicatore di buona qualità complessiva

dell'assistenza sanitaria^{8,9}. Ad esempio, le percentuali dei pazienti dimessi con indicazione alla terapia con anti-aggreganti, beta-bloccanti, statine ed ACE-inibitori rappresentano alcuni tra gli indicatori impiegati nella valutazione della qualità delle cure per i pazienti con sindrome coronarica acuta. Le organizzazioni scientifiche e gli enti regolatori riservano quindi una grande attenzione ai comportamenti dei medici, soprattutto per quanto attiene al rispetto delle linee guida, che viene ritenuto un indicatore di particolare appropriatezza prescrittiva¹⁰.

I comportamenti prescrittivi dei medici non sono, tuttavia, in grado di spiegare interamente l'elevata frequenza con cui si rileva un insoddisfacente raggiungimento degli obiettivi terapeutici raccomandati, tanto in prevenzione cardiovascolare primaria che secondaria.

In generale, l'effettiva aderenza dei pazienti alle terapie correttamente prescritte dai medici ha ricevuto negli anni un'attenzione decisamente inferiore da parte della comunità dei clinici¹¹. In effetti, le dimensioni del fenomeno non sono note con esattezza, mentre la classe medica ha maturato l'idea che la mancata aderenza sia un'esclusiva responsabilità dei pazienti¹¹. La scarsità di misure chiaramente efficaci nel contrastare il fenomeno contribuisce a rendere questo problema un "*fastidioso rumore di fondo*" che sembra non interessare i professionisti della sanità. La mancata assunzione di terapie farmacologiche correttamente prescritte costituisce, tuttavia, un aspetto centrale della prevenzione cardiovascolare di medio e lungo periodo. Le misure di prevenzione cardiovascolare conseguono effetti favorevoli in un arco di tempo decisamente più lungo rispetto alle terapie instaurate nella fase acuta e richiedono quindi che il paziente riceva la terapia in modo continuativo e nelle dosi corrette. La mancata aderenza terapeutica diventa così

un fattore di rischio significativo, ma occulto e trascurato.

Cos'è l'aderenza terapeutica?

L'aderenza alla terapia è un comportamento individuale del paziente che non ha una definizione univoca¹². Di fatto, il fenomeno è piuttosto complesso ed include evenienze molto diverse tra loro. La mancata aderenza può infatti conseguire ad errori nel dosaggio (sottodosaggio), errori nella posologia (salto di dose), omissioni parziali o totali della terapia per diversi periodi di tempo, interruzione completa del trattamento (mancata persistenza). Tutte queste condizioni risultano frequenti nelle patologie cardiovascolari che richiedono terapie a lungo termine^{13,14}. Una definizione operativa standard del fenomeno dovrebbe quindi essere bidimensionale, quantificando non solo la durata totale della terapia, ma anche l'intensità di assunzione dei farmaci nell'intervallo di tempo previsto.

Nella letteratura scientifica anglosassone i termini *compliance* e *adherence* vengono utilizzati come sinonimi. In realtà il termine *compliance*, preferito fino alla fine degli anni '90, implicherebbe un'asimmetria decisionale tra il medico, che pone indicazione al trattamento, ed il paziente, che deve attenersi alle prescrizioni. La *compliance* è classicamente definita come il grado di coincidenza tra il comportamento di un paziente e le prescrizioni mediche. Questo implica che è piena responsabilità del paziente seguire le prescrizioni mediche.

Il termine *adherence*, successivamente affermatosi nella letteratura scientifica, è invece ritenuto più corretto e privo di connotazioni potenzialmente negative, in quanto sottolineerebbe il ruolo attivo del paziente e la sua partecipazione al trattamento. L'aderenza include il concetto di scelta del paziente, con una responsabilità condivisa tra quest'ultimo ed il medico, che deve fornire istruzioni chiare sulla terapia. Esiste, infine, un terzo termine, forse più felice ma ancora poco usato, *concordanza*, basato sul concetto che l'alleanza terapeutica tra medico e paziente è un processo di negoziazione, con pieno rispetto delle esigenze di entrambi. Per motivi pratici, in questo testo verrà usato il termine *aderenza*, con riferimento all'entità di adesione del singolo paziente al

regime terapeutico prescritto, tanto in termini di quantità (posologia corretta) che di durata (persistenza nella terapia).

Comunque venga indicata, la mancata aderenza può essere classificata in due grandi categorie: intenzionale e non-intenzionale. La forma intenzionale è caratterizzata da una scelta consapevole del paziente, il quale decide di non assumere la terapia. Questo atteggiamento può avere aspetti razionali o irrazionali. Nel primo caso la scelta è riconducibile alla convinzione soggettiva che i farmaci non siano efficaci, ovvero possano essere potenzialmente nocivi. La decisione del paziente può dipendere da informazioni ambientali errate e da una mediocre qualità della comunicazione con il medico, ma anche dalla presenza di effetti collaterali non tollerabili. Questo comportamento è decisamente più frequente in pazienti affetti da condizioni di depressione.

La non-aderenza intenzionale può essere anche di tipo irrazionale, come conseguenza di una risposta emotiva alla patologia ed alla terapia. In ogni caso, le forme intenzionali portano ad una interruzione del trattamento (mancata persistenza).

La mancata aderenza non-intenzionale rappresenta invece una condizione in cui il paziente ha un'esplicita volontà di seguire la terapia ma ha difficoltà nel farlo. Questo problema è riconducibile a motivi esterni, estremamente variabili ed in gran parte legati al contesto socio-economico. In questo caso il paziente è in genere persistente ma tende a "saltare" dosi o interrompere la terapia per periodi più o meno lunghi.

Sostenibilità clinica delle prescrizioni terapeutiche

L'analisi delle informazioni disponibili sulla prevenzione cardiovascolare nel nostro Paese lascia emergere chiaramente le notevoli difficoltà con cui il clinico si confronta quotidianamente¹⁵. Molte delle opzioni terapeutiche proposte nelle linee guida e nella letteratura scientifica internazionale sembrano semplicemente "insostenibili" nella pratica clinica quotidiana. Basti pensare alla cosiddetta strategia di "intensive, high dose statin therapy", che prevede l'impiego di statine ad elevato dosaggio per lunghi periodi di tempo dopo sindrome coro-

narica acuta. I dati di alcuni studi osservazionali suggeriscono che, nonostante le evidenze derivanti da grandi trial come il PROVE IT-TIMI 22, questo tipo di strategia terapeutica è sostanzialmente inapplicata nella pratica clinica corrente¹⁶. I pazienti con cardiopatia ischemica sono, infatti, sempre più anziani, con un'età media prossima ai 70 anni, e presentano in molti casi patologie concomitanti di rilievo, come il diabete mellito, l'insufficienza renale e la broncopneumopatia cronica ostruttiva. Tali comorbidità si accompagnano ad un incremento nell'incidenza di effetti collaterali e reazioni avverse in corso di terapia farmacologica. In effetti, le patologie concomitanti limitano e condizionano le scelte terapeutiche, favorendo di fatto l'inerzia terapeutica e l'interruzione dei trattamenti farmacologici.

Il medico pratico deve quindi scegliere un percorso terapeutico " clinicamente sostenibile " nel lungo periodo, che sia effettivamente aperto alla soluzione pratica dei problemi quotidiani. Si dovrà, inoltre, tenere conto delle limitazioni di fatto imposte alle prescrizioni dalla normativa nazionale e regionale vigente (note AIFA e decreti regionali "ad hoc"). In molti casi, infatti, prescrivere farmaci non rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale significa semplicemente non ottenere alcun risultato clinico, poiché il trattamento non verrà iniziato, ovvero non sarà assunto in modo regolare.

Alleanza terapeutica e aderenza

L'utilizzazione a lungo termine di terapie farmacologiche basate sull'evidenza scientifica per le malattie cardiovascolari è una realtà per milioni di individui, ma la mancata aderenza di significative percentuali di pazienti a trattamenti correttamente prescritti rappresenta un problema rilevante per la qualità complessiva delle cure. La conoscenza del fenomeno e la consapevolezza dei professionisti di fronte a questo nodo irrisolto sono solo un passaggio iniziale verso i primi tentativi di soluzione.

Non disponiamo attualmente di un singolo intervento che possa essere considerato pienamente efficace. È necessario invece strutturare un approccio pratico, in grado di risultare utile in circostanze diverse. Nella tabella I sono riassunti i principali interventi che sono stati testati nella pratica clinica al fine di migliorare l'aderenza terapeutica. In effetti, diverse strategie possono dare risultati positivi, ma tutte ruotano attorno ad un tema chiave: la buona relazione medico-paziente. Il singolo medico è dunque chiamato ad una verifica dell'aderenza dei propri pazienti rispetto alle terapie cardiovascolari. A questo primo passaggio deve seguire l'educazione dei pazienti, la negoziazione delle priorità, la semplificazione dei regimi posologici e la rimozione di possibili barriere culturali e pregiudiziali al corretto proseguimento

Tabella 1 Sintesi degli interventi finalizzati ad incrementare l'aderenza alle prescrizioni terapeutiche

Modificazioni della prescrizione terapeutica	Interventi educazionali	Interventi sul comportamento	Interventi "complessi"
Semplificazione della posologia (monosomministrazione)	Uso di audiovisivi, opuscoli divulgativi e fogli informativi	Counselling motivazionale breve	Combinazione di 2 o più interventi tra quelli delle altre categorie
Uso di farmaci con minori effetti collaterali e maggiore tollerabilità	Contatti telefonici frequenti da parte di personale infermieristico	Controlli clinici ravvicinati a breve termine	
Somministrazione transdermica	Invio di reminder postali, sms, e-mail	Uso di promemoria personali (calendari, diari, porta-pillole, sveglie)	
Adattamento del regime terapeutico allo stile di vita		Conteggi programmati delle pillole residue	
Facilitazioni alla scorta di farmaci		Visite domiciliari	

Modificata da Heidenreich¹¹

delle cure. Si deve anche sottolineare che l'impiego di farmaci efficaci e ben tollerati favorisce l'aderenza terapeutica, limitando i rischi di interruzione. Pazienti ben informati e attivamente coinvolti saranno più motivati ad assumere i farmaci ed implementare migliori stili di vita. In questo senso l'aderenza è l'esito di una "negoiazione" di un piano terapeutico, piuttosto che non un diktat pronunciato dal medico. La qualità delle cure non è solo corretta prescrizione secondo i dettami dell'evidence-

based medicine e le esperienze cliniche personali, ma anche valutazione delle preferenze, dei valori e delle aspettative dei pazienti. Solo il conseguimento di una valida alleanza terapeutica, con piena e consapevole adesione a trattamenti di lungo periodo, è in grado di conservare una buona qualità della vita e migliorare la prognosi clinica. La prevenzione cardiovascolare trova in questo particolare aspetto una nuova frontiera lungo la quale si deciderà il futuro di molti pazienti.

BIBLIOGRAFIA

- BRAMLAGE P, THOENES M, KIRCH W, LENFANT C: Clinical practice and recent recommendations in hypertension management--reporting a gap in a global survey of 1259 primary care physicians in 17 countries. *Curr Med Res Opin* 2007;23:783-791
- SCHWIESOW SJ: Assessment of compliance with lipid guidelines in an academic Medical Center. *Ann Pharmacother* 2006;40:27-31
- WINKELMAYER WC, FISCHER MA, SCHNEEWEISS S, WANG PS, LEVIN R, AVORN J: Underuse of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers in elderly patients with diabetes. *Am J Kidney Dis* 2005;46:1080-1087
- BHATT DL, STEG PG, OHMAN EM et Al: International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;295:180-189
- NEWBY LK, ALLEN LAPOINTE NM, CHEN AY et Al: Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. *Circulation* 2006;113:203-212
- OKONOFUA EC, SIMPSON KN, JESRI A, REHMAN SU, DURKALSKI VL, EGAN BM: Therapeutic inertia is an impediment to achieving the healthy people 2010 blood pressure control goals. *Hypertension* 2006;47:345-351
- YAN AT, YAN RT, TAN M et Al: Optimal medical therapy at discharge in patients with acute coronary syndromes: Temporal changes, characteristics, and 1-year outcome. *Am Heart J* 2007;154:1108-1115
- SPIERTUS JA, EAGLE KA, KRUMHOLZ HM, MITCHELL KR, NORMAND SL: American College of Cardiology and American Heart Association methodology for the selection and creation of performance measures for quantifying the quality of cardiovascular care. *Circulation* 2005;111:1703-1712
- BLOMKALNS AL, ROE MT, PETERSON ED, OHMAN EM, FRAULO ES, GIBLER WB: Guideline implementation research: exploring the gap between evidence and practice in the CRUSADE quality improvement initiative. *Acad Emergency Med* 2007;14:949-954
- GOLDBERG KC, MELNYK SD, SIMEL DL: Overcoming inertia: improvement in achieving target low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Manag Care* 2007;13:530-534
- HEIDENREICH PA: Patient adherence: the next frontier in quality improvement. *Am J Med* 2004;117:130-132
- PATEL MX, DAVID AS: Medication adherence: predictive factors and enhancement strategies. *Psychiatry* 2004;10:41-45
- HALPERN MT, KHAN ZM, SCHMIER JK et Al: Recommendations for evaluating compliance and persistence with hypertension therapy using retrospective data. *Hypertension* 2006;47:1039-1048
- KROUSEL-WOOD M, THOMASA S, MUNTNER P, MORISKY D: Medication adherence: a key factor in achieving blood pressure control and good clinical outcomes in hypertensive patients. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:357-362
- COLIVICCHI F, DI ROMA A, UGUCCIONI M et Al: Prevenzione cardiovascolare secondaria dopo Sindrome Coronarica Acuta nella pratica clinica. Documento di Consenso delle Società Scientifiche di Medicina Cardiovascolare e Medicina Interna della Regione Lazio. *G Ital Cardiol* 2010;11(Suppl 4):3S-29S
- COLIVICCHI F, TUBARO M, PANDOZI C, SANTINI M: Clinical implications of switching from intensive statin therapy after an acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2008;29(Abstract Supplement):67

3

ABLAZIONE TRANSCATETERE. UPDATE SU INDICAZIONI, RISULTATI, COMPLICANZE

Tachicardia sopraventricolare	211
Ablazione transcaterere - Update su indicazioni, risultati, complicanze: flutter atriale	215
Ablazione transcaterere. Update su indicazioni, risultati e complicanze	222
Fibrillazione atriale	228
L'ablazione chirurgica della fibrillazione: a chi e come	234
Letture	
La Sindrome di Brugada: dall'identificazione clinica all'inquadramento genetico e biomolecolare	241

SIMPOSIO

MONITORAGGIO CONTINUO DELLE ARITMIE: SESSIONE DI CASI CLINICI

Il loop recorder impiantabile: applicazioni e linee guida	247
Diagnosi di sincope inspiegata: caso clinico	255
Monitoraggio della fibrillazione atriale: caso clinico	256
Monitoraggio continuo del paziente affetto da stroke: caso clinico	262

SIMPOSIO

LA CHIRURGIA VALVOLARE CON APPROCCIO MINI-INVASIVO: SICUREZZA ED EFFICACIA

L'opzione mini-invasiva modifica i criteri di indicazione chirurgica nelle valvulopatie?	264
La chirurgia valvolare con approccio mini-invasivo: sicurezza ed efficacia	267
Il trattamento della stenosi aortica nell'anziano. Intervento in ministernotomia	270
La chirurgia valvolare con approccio mini-invasivo: sicurezza ed efficacia. Un caso clinico	272

SPORT E ARITMIE

L'interpretazione dell'ECG nell'atleta	275
Lo sport facilita le aritmie?	284
La valutazione del rischio aritmico nello sportivo e i nuovi accertamenti diagnostici	289

Quando concedere l' idoneità all' atleta con aritmie	295
Aritmie e sport. Il rischio in età pediatrica	302

SIMPOSIO

UN ALTRO CUORE: TRAPIANTO E ASSISTENZA MECCANICA A CONFRONTO, A 25 ANNI DAL PRIMO TRAPIANTO DI CUORE IN ITALIA

Vivere con l' assistenza meccanica: accettabilità da parte del paziente e qualità della vita	307
Il trapianto cardiaco nel 2010: è ancora il gold standard per il trattamento radicale dello scompenso?	310
Un altro cuore: trapianto e assistenza meccanica a confronto, a 25 anni dal primo trapianto di cuore in Italia	314

TACHICARDIA SOPRAVENTRICOLARE

Maurizio Lunati

Dipartimento Cardiovascolare "A. De Gasperis", Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda-Milano

Introduzione

Le tachicardie sopraventricolari (TSV) sono tachicardie generalmente da rientro, a ciclo costante ("regolari"), e comprendono le seguenti forme:

- tachicardia sinusale "inappropriata";
- tachicardia atriale;
- tachicardia da rientro nel nodo atrioventricolare (TRNAV);
- la tachicardia da rientro atrio-ventricolare (TRAV)^{1,3}.

La prevalenza delle TSV è di 2-3/1.000, possono comparire a tutte le età, possono essere parossistiche o più raramente persistenti o incessanti, si associano a sintomi molto variabili (generalmente palpitazioni ma anche dispnea, vertigini, sincope ecc.), hanno implicazioni prognostiche generalmente benigne ma in rari casi possono comportare o insufficienza cardiaca (legata alla persistenza dell'aritmia e alla frequenza elevata) o morte improvvisa (conseguente a fibrillazione ventricolare secondaria alla degenerazione di una tachiaritmia sopraventricolare in presenza di una via accessoria ad elevatissima conducibilità)¹.

L'avvento della terapia ablativa, consistente nell'erogazione di qualche forma di energia ad ampiezza tale da determinare un danno miocardico circoscritto di una regione anatomica critica per la generazione di un impulso anormale o di un circuito di rientro, diffusa a partire dagli anni '90 con l'avvento della radiofrequenza, ha letteralmente rivoluzionato il trattamento delle forme recidivanti o persistenti^{2,3}.

Tachicardia sinusale inappropriata^{1,3}

Costituisce una forma molto rara di tachicardia sopraventricolare (<1% delle TSV) caratterizzata da un'elevata frequenza a riposo

(>100 bpm) e/o da un inappropriato incremento sotto sforzo, da una sede di origine dell'aritmia all'interno o in stretta vicinanza del nodo seno-atriale, dalla morfologia delle onde P simile a quella presente in corso di ritmo sinusale, da un inizio generalmente graduale. È presente quasi esclusivamente (90%) nel sesso femminile; il grado di disabilità che comporta varia da minimo a elevatissimo.

Il trattamento ablativo, "modulazione" del nodo seno-atriale, è un'opzione terapeutica da considerare nel caso di aritmia refrattaria e con conseguenze funzionali rilevanti; i risultati (riduzione della frequenza media del 10-25%) sono buoni in circa il 70% dei trattati. Tra le complicanze (rare ma rilevanti) ricordiamo soprattutto la bradicardia sinusale critica con la necessità di successivo impianto di pacemaker, la pericardite, il danno del nervo frenico, la stenosi della vena cava superiore.

Nelle raccomandazioni delle linee guida l'ablazione è in Classe II b, con Livello di Evidenza C¹.

Tachicardia atriale^{1,3}

Si tratta di un'aritmia relativamente rara (10-15% delle TSV), caratterizzata da un'attività elettrica centrifuga che origina da un'area focale circoscritta situata in uno dei due atri, può insorgere in assenza e presenza di cardiopatia, si può manifestare sia nell'infanzia, sia nell'età adulta, sia nell'età avanzata.

Può avere origine atriale varia anche se i foci di innesco tendono a localizzarsi in determinate aree anatomiche (auricola, cresta terminale, ostio seno coronarico, anello tricuspideale, zona peri-hissiana nell'atrio destro; auricola, vene polmonari, anello mitralico, setto interatriale nell'atrio sinistro).

L'ablazione transcateretere del focus responsabile, identificato con le tecniche di mappag-

gio elettrofisiologico, è la terapia di prima scelta dell'aritmia nelle forme ricorrenti e sintomatiche e questo per validi motivi (i brillanti risultati delle tecniche ablativistiche, gli scarsissimi risultati della terapia farmacologica antiaritmica, la possibilità di ottenere la completa remissione di una temibile forma di cardiomiopatia secondaria, la cosiddetta "tachicardiomiopatia"). La percentuale di successo è dell'85% (80-90% per i foci in atrio destro, 70-80% per i foci in atrio sinistro) con recidive stimabili nel 10% dei trattati. Tra le complicanze, globalmente 1-2%, devono essere ricordate: la perforazione cardiaca con emopericardio e possibile tamponamento, i danni ai nervi frenici, la disfunzione del nodo del seno.

Nelle raccomandazioni delle linee guida l'ablazione è in Classe I b, con Livello di Evidenza B¹.

Tachicardia da rientro nodale atrio-ventricolare (TRNAV)¹⁻³

Si tratta di un'aritmia frequente (60% delle TSV), insorge generalmente in assenza di cardiopatia, è più frequente nelle donne in età compresa fra 30 e 50 anni ma si può manifestare anche nell'età avanzata mentre è inusuale o rara nell'infanzia e nell'adolescenza.

È un'aritmia benigna ma può condizionare molto negativamente la qualità di vita per i sintomi, la frequenza delle recidive, la necessità di ricorrere spesso a provvedimenti in urgenza per l'interruzione acuta dell'aritmia, l'inaccettabilità soprattutto nei soggetti giovani di una terapia farmacologica cronica, gli effetti collaterali dei farmaci⁴.

L'ablazione transcateretere, mirata all'eliminazione selettiva della conduzione di uno dei bracci del circuito di rientro (nella maggior parte dei casi la cosiddetta via nodale lenta), è la terapia di prima scelta nelle forme ricorrenti e sintomatiche. La percentuale di successo dell'ablazione è del 99%, con una percentuale di recidive del 5%. Le complicanze sono estremamente basse (<1%), purtroppo si concentrano quasi esclusivamente nella possibilità di blocco AV completo con susseguente necessità di impianto di pacemaker. La complicanza è antagonizzabile con l'accorto utilizzo di cautele procedurali ma non eliminabile in modo completo; è pertanto indispensabile che il pa-

ziente adeguatamente informato accetti consapevolmente il rischio in oggetto^{2,3}.

Nelle raccomandazioni delle linee guida l'ablazione è in Classe I b, con Livello di Evidenza B¹.

Tachicardia da rientro atrio-ventricolare (TRAV)¹⁻³

Le vie accessorie tipiche sono connessioni anormale extranodali che connettono il miocardio atriale e ventricolare. Possono essere classificate sulla base del numero (singola, multiple), della loro localizzazione anatomica (anello mitralico o anello triscupidale; setto o parete libera), della loro capacità conduttiva (solo anterograda, solo retrograda, bidirezionale), delle proprietà conduttive specifiche (generalmente rapida e non decrementale).

La presenza di una via accessoria, identificabile all'ECG con la presenza di un'onda delta, è rilevabile nello 0.15-0.25% della popolazione generale. In presenza di via accessoria manifesta (preeccitazione ventricolare) e di tachiaritmie ad essa correlate si parla di sindrome di WPW. In presenza di TSV correlata a via accessoria a conduzione solo retrograda si parla di TRAV da via "occulta".

Le aritmie associate alla presenza di via/e accessoria/e sono varie:

- tachicardia ortodromica, TRAV (la più comune, caratterizzata da conduzione anterograda lungo il nodo AV e retrograda lungo la via accessoria);
- tachicardia antidromica (caratterizzata da conduzione anterograda lungo la via accessoria e retrograda lungo il nodo AV);
- fibrillazione atriale preeccitata (l'aritmia più temibile del WPW),
- forma permanente di tachicardia giunzionale reciprocante.

La TRAV è un'aritmia frequente (c.a 30% di tutte le TSV) e, come la TRNAV, è un'aritmia generalmente benigna ma che può condizionare molto negativamente la qualità di vita per i sintomi, la frequenza delle recidive, la necessità di ricorrere spesso a provvedimenti in urgenza per l'interruzione acuta dell'aritmia, l'inaccettabilità soprattutto nei soggetti giovani di una terapia farmacologica cronica, gli effetti collaterali dei farmaci⁴.

Il problema della morte improvvisa nella sindrome di WPW (0.15-0.40% dei pazienti con WPW) è legata alle intrinseche capacità conduttive anterograde della via accessoria ed è tuttora un problema irrisolto. La stratificazione del rischio soffre del basso potere predittivo positivo del test elettrofisiologico. In presenza di marker quali un'elevatissima capacità conduttiva della via anomala (identificabile per l'evidenza di intervalli RR dei complessi preecitati in corso di fibrillazione atriale spontanea o indotta <250 ms), la presenza di fasci multipli, la presenza di tachiaritmie sintomatiche frequenti, un'anomalia di Ebstein, l'indicazione all'ablazione della via anomala è mandatoria. Diventa invece problematica la decisione in presenza di un soggetto completamente asintomatico con un quadro di prececcitazione ventricolare, soprattutto quando non coesistano implicazioni quali occupazioni ad alto rischio (pilota, conducente di mezzi pubblici) o attività sportiva. Una scelta ragionevole può essere fatta solo su base individuale e considerando tutte le variabili connesse⁵.

In caso di TRAV frequente e sintomatica e/o di marker di rischio l'ablazione della/e via/e accessoria/e, come già detto, costituisce il trattamento di scelta. I risultati sono eccellenti: 95% di successo con un 5% di recidive. Le complicazioni dell'ablazione (1%) comprendono: danno vascolare, perforazione cardiaca con emopericardio, danno valvolare, microembolia, blocco AV completo.

Nelle raccomandazioni delle linee guida l'ablazione è in Classe I b, con Livello di Evidenza B¹.

Nella prececcitazione asintomatica l'ablazione è in Classe II a, con Livello di Evidenza B¹.

Conclusioni

Il trattamento ablativo, che quando è efficace determina una vera "cura" di un'aritmia, costituisce una formidabile arma terapeutica e come tale deve essere ben conosciuto e utilizzato.

Le TSV costituiscono le forme aritmiche per cui è nata e si è sviluppata l'ablazione, i risultati sono ampiamente noti e riproducibili in tutte le strutture che eseguono con regolarità elettrofisiologia interventistica, la tecnologia oggi

disponibile per il mappaggio elettrofisiologico e per l'erogazione dell'energia è straordinariamente sviluppata. Inoltre il punto davvero vincente dell'ablazione in questo problema aritmico, diversamente da altre forme aritmiche come la fibrillazione atriale, è costituito dalla possibilità di definire con certezza quanto si è ottenuto alla fine di una procedura: un successo completo (per esempio impossibile reinducibilità dell'aritmia clinica, scomparsa della prececcitazione ecc.), un successo incompleto (per esempio aritmia clinica inducibile con maggiore difficoltà, blocco solo di un circuito di rientro in presenza di situazione basale con plurimi circuiti ecc.), un insuccesso (persistente induzione dell'aritmia clinica, persistenza del quadro di prececcitazione ecc.).

Le complicanze sono in massima parte prevenibili con cautele note a tutti gli addetti ai lavori o antagonizzabili con grande sicurezza.

Gli elementi che devono far pendere la bilancia a favore della soluzione ablativa sono:

- l'evidenza che per il paziente sia necessaria una terapia medica cronica (TSV sintomatica recidivante);
- l'evidenza che la terapia è inefficace o mal tollerata o con conseguenze (TSV refrattaria);
- l'evidenza che l'aritmia condiziona negativamente la qualità di vita del paziente;
- l'evidenza che l'aritmia comporta conseguenze emodinamiche gravi (insufficienza cardiaca);
- l'evidenza che l'aritmia potrebbe essere pericolosa per la vita.

È altrettanto evidente che proporre un'ablazione per un'aritmia con sintomi modesti (episodio aritmico isolato, episodi infrequenti e controllabili con "provvedimenti semplici" quali manovre vagali o "pill in the pocket") sarebbe inaccettabile oltre che antieconomico.

La caratterizzazione clinica dell'aritmia, la conoscenza della situazione cardiaca, l'informazione corretta e completa su risultati e complicanze del centro in cui si opera, la piena e consapevole accettazione da parte del paziente dell'intervento proposto costituiscono infine prerequisiti fondamentali a una procedura ablativa.

BIBLIOGRAFIA

1. BLOMSTROM-LUNDQVIST C, SCHEINMAN MM, ALIOT EM, ALPERT JS, CALKINS H, CAMM AJ, CAMPBELL WB, HAINES DE, KUCK KH, LERMAN BB, MILLER DD, SHAEFFER CW JR, STEVENSON WG, TOMASELLI GF, ANTMAN EM, SMITH SC JR, FAXON DP, FUSTER V, GIBBONS RJ, GREGORATOS G, HIRATZKA LF, HUNT SA, JACOBS AK, RUSSELL RO JR, PRIORI SG, BLANC JJ, BUDAJ A, BURGOS EF, COWIE M, DECKERS JW, GARCIA MA, KLEIN WW, LEKAKIS J, LINDAHL B, MAZZOTTA G, MORAIS JC, OTO A, SMISETH O, TRAPPE HJ: ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias). *Circulation* 2003;108:1871-1909
2. SCHMITT C, DEISENHOFER I, ZRENNER B: Catheter ablation of cardiac arrhythmias. Ed Steinkopff Verlag, Darmstadt 2006
3. AIAC ASSOCIAZIONE ITALIANA DI ARITMOLOGIA E CARDIOSTIMOLAZIONE: Trattato italiano di elettrofisiologia ed elettrostimolazione cardiaca. Centro Scientifico Editore, Torino 2009
4. WALFRIDSSON U, STROMBERG A, JANZON M, WALFRIDSSON H: WPW syndrome and AV nodal reentry tachycardia in a Swedish population: consequences on health related quality of life. *Pace* 2009;32:1299-1306
5. KLEIN GJ, GULA LJ, KRAHN AD, SKANES AC, YEE R: WPW Pattern in the Asymptomatic Individual: Has Anything Changed? *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 2009;2(2):97-99

ABLAZIONE TRANSCATETERE - UPDATE SU INDICAZIONI, RISULTATI, COMPLICANZE: FLUTTER ATRIALE

Roberto De Ponti

Dipartimento Cardiocerebrovascolare, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Università degli Studi dell'Insubria, Varese

Introduzione

Sebbene la prevalenza di flutter atriale, da solo o associato a fibrillazione atriale, sia inferiore a quella della fibrillazione atriale isolata, essa è comunque elevata e destinata a crescere nelle prossime decadi¹. Questo può dipendere da diversi fattori, quali l'invecchiamento della popolazione generale e un'umentata sopravvivenza di soggetti con determinate copatologie, che producono alterazioni elettriche atriali, favorendo lo sviluppo di queste aritmie. Non si può escludere inoltre che l'aumentata incidenza del flutter atriale dipenda in realtà anche dal miglioramento delle capacità diagnostiche e

terapeutiche, che fa focalizzare il clinico su quest'aritmia, in modo che sia maggiormente riconosciuta.

Sostanzialmente, si possono distinguere due forme di flutter atriale: una forma tipica, cosiddetta "istmo-dipendente" ed una forma atipica. Nella forma tipica il circuito è atriale destro e coinvolge la conduzione lungo l'istmo cavo-tricuspidalico, che si estende dall'anello tricuspidalico all'ostio della vena cava inferiore. La frequenza atriale è solitamente compresa tra 240 e 300 battiti per minuto. Questa forma tipica può a sua volta esprimersi in due varianti: quella comune e quella non comune o reversa. Nella forma tipica comune il circuito è quello indicato in figura 1. Si tratta di un circuito peritricuspidalico antiorario che pertanto coinvolge l'istmo cavo-tricuspidalico in senso latero-mediale e produce la morfologia dell'onda P di superficie mostrata in figura 2A. Secondo alcuni autori², almeno nel 50% dei casi, l'aritmia è sostenuta da un secondo circuito che ruota contemporaneamente (frecche chiare in figura 1) in senso orario attorno all'ostio della vena cava inferiore e condivide con il circuito peritricuspidalico l'istmo cavo-tricuspidalico, che mostra attivazione diastolica. Questa variante, cosiddetta a "doppio loop", del circuito di rientro, non modifica la morfologia dell'onda P di superficie. Essa può essere invece modificata dalla presenza di una cardiopatia organica, da una pregressa atriotomia chirurgica e dall'assunzione di farmaci antiaritmici che, rallentando la conduzione elettrica atriale, rallentano la frequenza dell'aritmia e pertanto possono modificare la caratteristica morfologia a "denti di sega" nelle derivazioni inferiori per la presenza di un tratto isoelettrico tra un'onda P e la successiva. Nella forma tipica non comune o reversa, lo stesso circuito di rientro atriale destro viene percorso in senso inverso, in modo orario attorno alla tricuspide e pertanto la

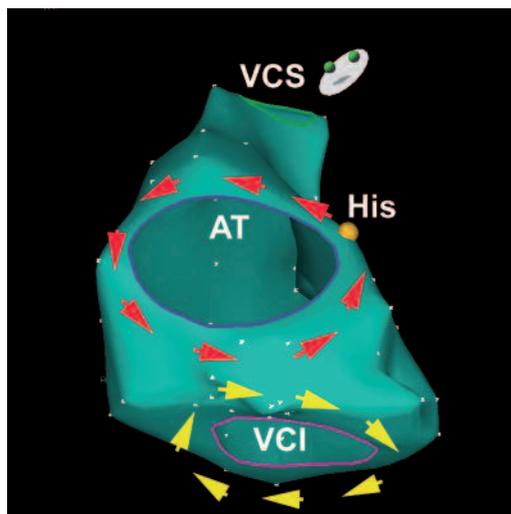


Figura 1 Schema tridimensionale dell'atrio destro che mostra il circuito di rientro antiorario attorno alla tricuspide del flutter atriale tipico comune. Frequentemente quest'aritmia è sostenuta da un secondo circuito sincrono con il primo (frecche più chiare), che ruota attorno all'ostio della vena cava inferiore in senso orario e condivide con il primo l'istmo cavo-tricuspidalico, compreso tra l'anello tricuspidalico e l'ostio della vena cava inferiore.

Abbreviazioni: AT = anello tricuspidalico; His = regione nodo atrioventricolare-His; VCI = vena cava inferiore; VCS = vena cava superiore.

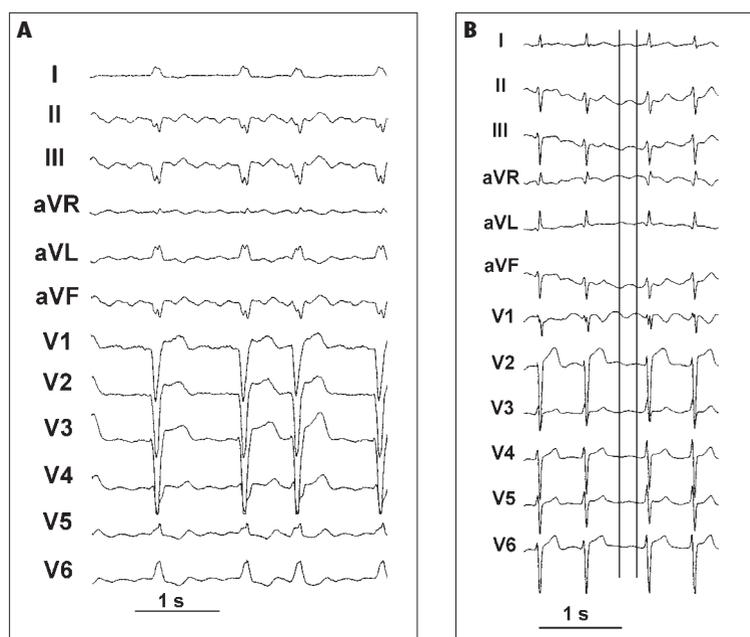


Figura 2A-B Esempi di elettrocardiogramma a 12 derivazioni di flutter atriale tipico comune condotto con blocco di branca sinistra (A) e tipico reverso (B). In A, si noti la classica morfologia a “dente di sega” nelle derivazioni inferiori, dove l’onda P è negativa con una possibile positività terminale; si noti anche come la morfologia dell’onda P sia positiva in aVL e nelle precordiali destre, piatta in D1 e negativa in V5 e V6. In B, nella forma tipica reversa, l’onda P (qui compresa tra due linee verticali per essere meglio identificata) è negativa in V1 e nelle precordiali destre, positiva in D1, nelle derivazioni inferiori e precordiali sinistre e piatta o difasica (+/-) in aVL.

morfologia, mostrata in figura 2B, è alquanto differente. Nelle forme invece di flutter atriale atipico, la sede del circuito di rientro può variare da caso a caso ed essere pertanto localizzato in aree differenti dell’atrio destro o sinistro.

Prima di scendere nei dettagli della terapia di ablazione di queste forme aritmiche però è importante sottolineare i seguenti punti critici che caratterizzano quest’aritmia. Innanzitutto, non è sempre semplice differenziare sulla sola base del quadro elettrocardiografico di superficie le diverse forme di flutter atriale tra di loro³ e distinguerle dalla fibrillazione atriale⁴. Tuttavia va tenuto presente che un quadro come quello riportato in figura 2A-B è fortemente diagnostico di una forma rispettivamente tipica comune e tipica reversa. Pertanto questo tipo di aspetto elettrocardiografico va attentamente memorizzato non solo dall’aritmologo, ma anche dal cardiologo clinico ed internista. Infatti, una volta posta correttamente la diagnosi, l’ablazione della forma tipica, a differenza di quelle atipiche e della fibrillazione atriale, è una procedura relativamente semplice, gravata da poche complicanze e recidive, che si può eseguire in assenza dell’aritmia e che pertanto può essere considerata precocemente come terapia curativa nella storia clinica di un soggetto. Inoltre, il flutter atriale può essere

considerato la meno benigna delle aritmie sopraventricolari, in quanto responsabile di sintomi importanti. Infatti, specie in risposta all’aumento del tono simpatico, il nodo atrioventricolare di alcuni soggetti può essere in grado di conduzione atrioventricolare 1:1 durante flutter atriale e l’elevata frequenza ventricolare che ne risulta è frequentemente causa di sincope con possibili gravi conseguenze per il paziente⁵. A questo va aggiunto che in caso di flutter atriale con conduzione 1:1 si può osservare conduzione aberrante per blocco di branca destra o sinistra (come nel caso della figura 3), che acuisce i problemi interpretativi già esposti sopra. Infatti, non è infrequente che nei pazienti che hanno episodi di flutter atriale con conduzione atrioventricolare 1:1 ed aberrazione della conduzione atrioventricolare distale, l’aritmia venga incorrettamente diagnosticata come ventricolare e che questo porti all’impianto di cardiovertitore/defibrillatore automatico con conseguenti multipli shock inappropriati⁵. Infine, in alcuni casi si può osservare un flutter atriale anche con conduzione 1:1 in risposta alla somministrazione di farmaci antiaritmici (specialmente della classe IC). In particolare, propafenone e flecainide possono favorire da una parte l’organizzazione della fibrillazione atriale in flutter e dall’altra predisporre alla conduzione atrioventricolare 1:1

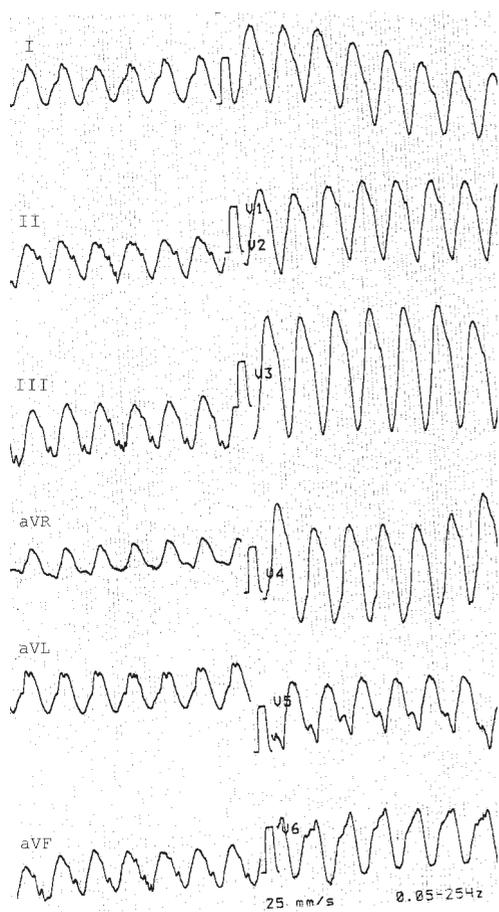


Figura 3 Elettrocardiogramma a 12 derivazioni di un flutter atriale tipico comune con conduzione atrioventricolare 1:1 e blocco di branca sinistra in un paziente che assume flecainide orale. In questo paziente, l'assunzione di flecainide ha rallentato la frequenza del flutter da 240 a 215 battiti per minuto, favorendo la conduzione atrioventricolare 1:1 dell'aritmia atriale. L'aspetto "atipico" del complesso QRS per blocco di branca sinistra è verosimilmente da ascrivere all'elevata frequenza ed all'effetto del farmaco sulla conduzione.

durante flutter, in quanto rallentano il ciclo atriale senza rallentare significativamente la conduzione atrioventricolare⁶.

Per tutto quanto espresso sulla complessità dell'inquadramento clinico dei pazienti con flutter atriale, è possibile che vi possa essere una diversità di trattamento nella variegata popolazione dei soggetti con flutter atriale, soprattutto in dipendenza del tipo di ambiente medico (cardiologico vs. internistico) in cui il paziente viene inquadrato, come recentemente riportato in uno studio americano⁷. È comun-

que importante che in questo studio, che analizza all'incirca 20.000 ospedalizzazioni dal 2000 al 2004, sia stato evidenziato che il trattamento di ablazione transcateretere è progressivamente sempre più utilizzato per ripristinare e mantenere il ritmo sinusale in pazienti con flutter atriale.

Nella presente trattazione verranno brevemente descritte la metodologia, i risultati e le indicazioni dell'ablazione del flutter atriale tipico e del flutter atriale atipico.

Flutter atriale tipico

Cenni di metodologia dell'ablazione transcateretere

Nell'ablazione transcateretere del flutter tipico, l'area bersaglio è invariabilmente l'istmo cavo-tricuspidalico che, come già in precedenza accennato, è mostrato in figura 1. Questo rappresenta, da un punto di vista funzionale, l'istmo di attivazione diastolica del circuito di rientro che i due possibili loops (peritricuspidalico e pericavale) condividono, mentre, da un punto di vista anatomico, è l'istmo morfologicamente più stretto del circuito di rientro. Le dimensioni e lo spessore di questa struttura anatomica sono molto variabili, ma generalmente è richiesta una lesione relativamente estesa per ottenere il blocco completo della conduzione in quest'area. È stato infatti dimostrato in studi prospettici randomizzati come cateteri con elettrodo distale di 8 mm e cateteri irrigati, entrambi in grado di produrre una lesione da erogazione di energia di radiofrequenza di maggiori dimensioni rispetto ai cateteri con elettrodo di 4 mm, siano più efficaci ed ugualmente sicuri per l'ablazione dell'istmo cavo-tricuspidalico^{8,9}. L'utilizzo di energia criotermica mediante cateteri particolari è altrettanto efficace, anche se più costosa, nel produrre acutamente l'ablazione dell'istmo cavo-tricuspidalico, ed è del tutto indolore, a differenza dell'erogazione di energia di radiofrequenza¹⁰ che in qualche soggetto può accompagnarsi a sensazione dolorosa. Per ovviare a ciò, quando viene utilizzata energia di radiofrequenza, si può somministrare un'adeguata terapia analgesica.

L'ablazione della conduzione lungo l'istmo cavo-tricuspidalico può essere eseguita sia durante flutter atriale tipico che in ritmo stimola-

to da seno coronarico. Non è pertanto necessario indurre durante la procedura il flutter atriale, aritmia comunque di difficile induzione mediante stimolazione elettrica atriale. In ogni caso, l'end-point procedurale è quello di ottenere, mediante applicazioni sequenziali dall'anello tricuspidalico fino all'ostio della vena cava inferiore, un persistente blocco bidirezionale della conduzione lungo questa struttura anatomica, come è possibile dimostrare mediante differenti metodiche elettrofisiologiche¹¹⁻¹⁷.

L'utilizzo di sistemi di mappaggio tridimensionale non è strettamente necessario per eseguire l'ablazione dell'istmo cavo-tricuspidalico. Tuttavia, il sistema elettroanatomico permette un risparmio di almeno il 50% del tempo di fluoroscopia, importante sia per il paziente che per lo staff, anche se ciò si associa ad un incremento dei costi procedurali¹⁸.

Risultati e complicanze dell'ablazione transcatetere

Due recenti pubblicazioni, riportano la meta-analisi degli studi, rispettivamente dal 1988 al 2008¹⁹ e dal 1990 al 2007²⁰ sull'ablazione transcatetere del flutter atriale tipico. Il successo procedurale acuto è del 92% alla prima procedura e sale al 97% se si considerano procedure multiple di ablazione. Le recidive postprocedurali di flutter atriale si osservano in circa il 7% dei casi e sono significativamente ridotte se si utilizzano cateteri irrigati o con elettrodo distale di 8 mm e se l'end-point procedurale è la validazione del blocco bidirezionale della conduzione istmica sulla base dei criteri elettrofisiologici precedentemente citati. La percentuale delle complicanze varia nelle due meta-analisi da 2.6 a 0.5%. Le principali complicanze sono: vascolari periferiche (che da sole possono rappresentare il 34% delle complicanze totali e che sono verosimilmente in relazione al regime di anticoagulazione orale che questi pazienti spesso richiedono), perforazione cardiaca/versamento pericardico, insorgenza di blocco atrioventricolare ed infarto miocardico acuto. Va sottolineato che le ultime due complicanze si osservano in casi isolati²¹⁻²³ e rappresentano l'eccezione alla regola che l'ablazione del flutter atriale è una procedura a bassa percentuale di complicanze. Entrambi questi eventi avversi possono essere mediati da

un danno alla coronaria destra, a seguito dell'applicazione di energia nell'istmo cavo-tricuspidalico in corrispondenza del versante endocardico del solco atrioventricolare destro. Sebbene l'ablazione del flutter atriale tipico sia comunemente considerata una procedura ablativa "facile", è però fondamentale l'esperienza degli operatori per ridurre la percentuale di complicanze, applicare correttamente i criteri elettrofisiologici per validare il blocco della conduzione istmica e, infine, per affrontare con successo quei casi con particolare estensione ed angolazione dell'anatomia dell'istmo cavo-tricuspidalico²⁴, che possono rendere complessa questa procedura di ablazione. In centri qualificati, può essere presa in considerazione anche una dimissione precoce, nello stesso giorno della procedura, senza compromettere la sicurezza del paziente²⁵.

È importante a questo punto riportare anche i dati di due studi randomizzati e controllati che hanno comparato l'ablazione transcatetere e la terapia farmacologica nel trattamento del flutter atriale tipico sintomatico dopo il primo episodio²⁶ o dopo due episodi in quattro mesi²⁷. Nel primo studio²⁶ la terapia farmacologica era rappresentata dall'amiodarone, mentre nel secondo studio²⁷ venivano considerati almeno due tentativi di trattamento con farmaci antiaritmici, che comprendevano nella maggior parte dei casi un farmaco della classe IC (flecainide o propafenone) associato a betabloccante o digitale e sotalolo o amiodarone. Entrambi gli studi, che hanno considerato un totale di 165 pazienti, hanno dimostrato la superiorità dell'ablazione transcatetere sulla terapia antiaritmica per il trattamento del flutter tipico sintomatico per quanto riguarda la prevenzione delle recidive dell'aritmia, miglioramento della qualità di vita, eventi avversi correlati al trattamento e successive ulteriori ospedalizzazioni. Entrambi gli studi indicano l'ablazione transcatetere come possibile trattamento di prima scelta precocemente nella storia aritmica dei pazienti con flutter atriale tipico sintomatico.

Per quanto, infine, riguarda le ricorrenze di fibrillazione atriale dopo ablazione di flutter atriale si osservano complessivamente nel 34% dei casi. Tuttavia, c'è una sostanziale differenza tra i soggetti che manifestavano già questa seconda aritmia prima dell'ablazione di flutter atriale, in cui la ricorrenza è più alta ed è pari

al 53%, ed i soggetti che non avevano manifestato in precedenza fibrillazione atriale, in cui il riscontro post-ablazione di fibrillazione atriale è positivo solo nel 23% dei casi¹⁹. Ciò evidenzia che entrambe le aritmie possono essere differenti espressioni di una comune alterazione del substrato elettrico atriale, che si può manifestare in modi e tempi diversi. Tuttavia, risulta chiaro che le due aritmie richiedono ciascuna un trattamento specifico per essere efficacemente prevenute.

Indicazioni all'ablazione transcattere

Per quanto discusso in questo capitolo sulle molteplici problematiche cliniche del flutter atriale tipico e sulla maggiore efficacia dell'ablazione transcattere nei confronti della terapia antiaritmica farmacologica per la prevenzione delle recidive di quest'aritmia, appare giustificato affermare che nei pazienti con flutter atriale tipico sintomatico l'ablazione transcattere vada considerata precocemente nella storia aritmica di questi pazienti. In mani qualificate, essa è una procedura altamente efficace in acuto ed a lungo termine, sicura e di relativa breve durata. Questa preferenza per l'ablazione transcattere dovrebbe applicarsi sia ai pazienti più giovani e senza o con minima cardiopatia, che più facilmente sperimentano un decadimento della qualità di vita e/o sono maggiormente a rischio di conduzione atrioventricolare 1:1 durante flutter atriale, sia ai pazienti più anziani e con importante cardiopatia, in quanto in questi casi l'aritmia può facilmente condizionare episodi di scompenso cardiaco, poiché la frequenza di risposta ventricolare è di solito più elevata che durante fibrillazione atriale. Va specificato che l'ablazione della conduzione lungo l'istmo cavo-tricuspidalico per il flutter atriale tipico non è di regola in grado di prevenire anche la fibrillazione atriale e pertanto i pazienti che mostrano anche quest'aritmia devono ricevere un trattamento specifico dopo l'ablazione del flutter atriale per prevenire le recidive di fibrillazione atriale. È inoltre importante ricordare che l'ablazione della conduzione lungo l'istmo cavo-tricuspidalico non ha effetto nella prevenzione delle recidive nei pazienti in cui l'aritmia clinica è la sola fibrillazione atriale²⁸ e pertanto la sua esecu-

zione in assenza di flutter atriale tipico spontaneo o indotto è controindicata²⁹.

Per quanto invece riguarda i pazienti asintomatici con flutter atriale tipico comune (rilievo relativamente raro in quanto, in assenza di patologia della conduzione atrioventricolare, la frequenza ventricolare durante questa aritmia è piuttosto elevata e meno responsiva a trattamenti di controllo della frequenza) occorre valutare attentamente, prima di non considerare l'ablazione transcattere in questi pazienti, il rischio di sviluppare una tachicardiomiopatia o di deterioramento delle condizioni di compenso emodinamico ed il rischio tromboembolico. Infatti se il paziente è asintomatico, ma la frequenza ventricolare durante flutter atriale persistente è costantemente elevata (> 120 battiti al minuto) l'ablazione dovrebbe essere considerata seriamente e precocemente soprattutto nei soggetti portatori di cardiopatia organica con alterazione della funzione ventricolare sinistra, già presente in ritmo sinusale. D'altra parte, in un paziente asintomatico con flutter atriale persistente, se l'aritmia è l'unico motivo per assumere terapia anticoagulante orale, al fine di profilassare un rischio tromboembolico che viene considerato equivalente a quello durante fibrillazione atriale³⁰, l'ablazione può essere proposta al paziente per evitare l'anticoagulazione orale a lungo termine.

Flutter atriale atipico

Come già in precedenza accennato, i flutter atriali atipici sono aritmie con morfologia dell'onda P di superficie differente dalla forma tipica comune o reversa e sono sostenuti da un circuito di macrorientro che può essere localizzato in atrio destro oppure sinistro. Sebbene una buona parte di queste forme aritmiche si osservino in pazienti con pregresso intervento chirurgico per cardiopatia congenita o acquisita, è possibile che si creino i presupposti perché queste aritmie si sviluppino anche in pazienti non precedentemente operati o addirittura in assenza di una cardiopatia organica manifesta³¹. Poiché la morfologia dell'onda P di superficie non è chiaramente indicativa della sede del circuito di rientro³², è necessario utilizzare sistemi di mappaggio tridimensionale per ricostruire il circuito di rientro ed identificare il sito di ablazione³³. Poiché circa il 40% di queste forme originano in atrio sinistro³³, è

necessario in questi casi eseguire cateterismo transettale con puntura del setto interatriale per approssicare la cavità atriale sinistra. Ciò premesso, in centri con esperienza di sistemi di mappaggio tridimensionale e di cateterismo transettale, la percentuale di successo nell'abolizione mediante ablazione di queste aritmie è

attorno al 90% con solo rare complicanze minori ed una percentuale di recidive inferiore al 10%^{34,35}. Per quanto fin qui detto, l'indicazione all'ablazione transcateretere di questi casi deve essere accuratamente valutata sulla base delle caratteristiche e della storia clinica del singolo paziente.

BIBLIOGRAFIA

1. NACCARELLI GV, VARKER H, LIN J, SCHULMAN KL: Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009;104:1534-1539
2. FUJIKI A, NISHIDA K, SAKABE M, SUGAO M, TSUNEDA T, MIZUMAKI K et Al: Entrainment mapping of dual-loop macroreentry in common atrial flutter: new insights into the atrial flutter circuit. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:679-685
3. BARBATO G, CARINCI V, TOMASI C, FASSINETI V, MARGHERI M, DI PASQUALE G: Is electrocardiography a reliable tool for identifying patients with isthmus-dependent atrial flutter? *Europace* 2009;11:1071-1076
4. KRUMMEN D, PATEL M, NGUYEN H, HO G, KAZI DS, CLOPTON P et Al: Accurate ECG diagnosis of atrial tachyarrhythmias using quantitative analysis: a prospective diagnostic and cost-effectiveness study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; Epub ahead of print 2010 May 28;doi:10.1111/j.1540-8167.2010.01809.x
5. TURITTO G, AKHRASS P, LEONARDI M, SAPONIERI C, SETTE A, EL-SHERIF N: Atrial flutter with spontaneous 1:1 atrioventricular conduction in adults: an uncommon but frequently missed cause for syncope/presyncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:82-90
6. TAYLOR R, GANDHI MM, LLOYD G: Tachycardia due to atrial flutter with rapid 1:1 conduction following treatment of atrial fibrillation with flecainide. *BMJ* 2010; Epub ahead of print 2010 Mar 10;doi:10.1136/bmj.b4684
7. LAPOINTE NMA, SUN JL, KAPLAN S: In-hospital management of patients with atrial flutter. *Am Heart J* 2010;159:370-376
8. TSAI CF, TAI CT, YU WC, CHEN YJ, HSIEH MH, CHANG CE et Al: Is 8-mm more effective than 4-mm tip electrode catheter for ablation of typical atrial flutter? *Circulation* 1999;100:768-771
9. JAIS P, SHAH D, HAISSAGUERRE M, HOCINI M, GARRIGUE S, LE METAYER P et Al: Prospective randomized comparison of irrigated tip versus conventional tip catheters for ablation of common flutter. *Circulation* 2000;101:772-776
10. TIMMERMANS C, AYERS GM, CRIJNS HJ, RODRIGUEZ LM: Randomized study comparing radiofrequency ablation with cryoablation for the treatment of atrial flutter with emphasis on pain perception. *Circulation* 2003;107:1250-1252
11. POTY H, SAOUDI N, NAIR M, ANSELME F, LETAC B: Radiofrequency catheter ablation of atrial flutter: further insights into the various types of isthmus block: applications to ablation during sinus rhythm. *Circulation* 1996;94:3204-3213
12. CAUCHEMEZ B, HAISSAGUERRE M, FISHER B, THOMAS O, CLEMENTY J, COUMEL P: Electrophysiological effects of catheter ablation of inferior vena cava-tricuspid annulus isthmus in common atrial flutter. *Circulation* 1996;93:284-294
13. SCHWARTZMAN D, CALLANS DJ, GOTTLIEB CD, DILLON SM, MOVSOWITZ C, MARCHLINSKI FE: Conduction block in the inferior vena caval-tricuspid valve isthmus: association with outcome of radiofrequency ablation of type I atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1519-1531
14. SHAH DC, TAKAHASHI A, JASI P, HOCINI M, CLEMENTY J, HAISSAGUERRE M: Local electrogram-based criteria of cavotricuspid isthmus block. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:662-669
15. SHAH D, HAISSAGUERRE M, TAKAHASHI A, JAIS P, HOCINI M, CLEMENTY J: Differential pacing for distinguishing block from persistent conduction through an ablation line. *Circulation* 2000;102:1517-1522
16. VIJAYARAMAN P, KOK LC, WOOD MA, ELLENBOGEN KA: Right ventricular pacing to assess transisthmus conduction in patients undergoing isthmus-dependent atrial flutter ablation. A new useful technique? *Heart Rhythm* 2006;3:268-272
17. BAZAN V, MARTI-ALMOR J, PEREZ-RODON J, BRUGUERA J, GERSTENFELD EP, CALLANS DJ et Al: Incremental pacing for the diagnosis of complete cavotricuspid isthmus block during radiofrequency ablation of atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:33-39
18. HINDRICKS G, WILLEMS S, KAUTZNER J, DE CHILLOU C, WIEDEMANN M, SCHEPEL S et Al: Effect of electroanatomically guided versus con-

- ventional catheter ablation of typical atrial flutter on the fluoroscopy time and resources use: a prospective randomized multicenter study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:734-740
19. PEREZ FJ, SCHUBERT CM, PARVEZ B, PATHAK V, ELLENBOGEN KA, WOOD MA: Long-term outcomes after catheter ablation of cavo-tricuspid isthmus dependent atrial flutter: a meta-analysis. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2009;2:393-401
 20. SPECTOR P, REYNOLDS MR, CALKINS H, SONDHI M, XU Y, MARTIN A et Al: Meta-analysis of ablation of atrial flutter and supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 2009;104:671-677
 21. BREMBILLA-PERROT B, FILALI ML, BUERRIER D, GROBEN L, CEDANO J, ABDELAAL A et Al: Complete atrioventricular block during ablation of atrial flutter. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:516-519
 22. MYKYTSEY A, KEHOE R, BHARATI S, MAHESHWARI P, HALLERAN S, KRISHNAN K et Al: Right coronary artery occlusion during RF ablation of typical atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:818-821
 23. CALDWELL JC, FATH-ODOUBADI F, GARRATT CJ: Right coronary artery damage during cavotricuspid isthmus ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010; Epub ahead of print 2010 Mar 15;doi:10.1111/j.1540-8159.2010.02731.x
 24. KIRCHHOF P, OZGUN M, ZELLERHOFF S, MONNIG G, ECKARDT L, WASMER K et Al: Diastolic isthmus length and "vertical" isthmus angulation identify patients with difficult catheter ablation of typical atrial flutter: a pre-procedural MRI study. *Europace* 2009;11:42-47
 25. MARIJON E, ALBENQUE JP, BOVEDA S, JACOB S, SCHMUTZ M, BORTONE A et Al: Feasibility and safety of same-day home discharge after radiofrequency catheter ablation. *Am J Cardiol* 2009;104:254-258
 26. DA COSTA A, THEVENIN J, ROCHE F, ROMEYER-BOUCHARD C, ABDELLAOUI L, MESSIER M et Al: Results from the Loire-Ardeche-Drome-Isere-Puy-de-Dome (LADIP) trial on atrial flutter, a multicentric prospective randomized study comparing amiodarone and radiofrequency ablation after the first episode of symptomatic atrial flutter. *Circulation* 2006;114:1676-1681
 27. NATALE A, NEWBY KH, PISANÒ E, LEONELLI F, FANELLI R, POTENZA D et Al: Prospective randomized comparison of antiarrhythmic therapy versus first-line radiofrequency ablation in patients with atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1898-1904
 28. PONTOPPIDAN J, NIELSEN JC, POULSEN SH, JENSEN HK, WALFRIDSSON H, PEDERSEN AK et Al: Prophylactic cavotricuspid isthmus block during atrial fibrillation ablation in patients without atrial flutter: a randomized controlled trial. *Heart* 2009;95:994-999
 29. CALKINS H, BRUGADA J, PACKER D, CAPPATO R, CHEN SA, CRIJNS HJ et Al: HRS/EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007;4:816-861
 30. SINGER DE, ALBERS GW, DALEN JE, FANG MC, GO AS HALPERIN JL et Al: Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:546S-592S
 31. DE PONTI R: Flutter atriale atipico destro e sinistro, in: GULIZIA M, THEMISTOCLAKIS S, DE PONTI R, eds, *Diagnosi e terapia del flutter e della fibrillazione atriale*. Milano, Editoriale Tiziana Zordan, 2009, pp. 91-97
 32. JAIS P, HOCINI M, SANDERS P, HSU LF, ROTTER M, SACHER F et Al: An approach to noncavotricuspid isthmus dependent flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:666-673
 33. DE PONTI R, VERLATO R, BERTAGLIA E, DEL GRECO M, FUSCO A, BOTTONI N et Al: Treatment of macro-re-entrant atrial tachycardia based on electroanatomic mapping: identification and ablation of the mid-diastolic isthmus. *Europace* 2007;9:449-457
 34. RONG B, FAHMY TS, PATEL D, DI BIASE L, RIEDL-BAUCHOVA L, WAZNI OM et Al: Radiofrequency ablation of atypical atrial flutter after cardiac surgery or atrial fibrillation ablation: a randomized comparison of open-irrigated-tip and 8-mm-tip catheters. *Heart Rhythm* 2007;4:1489-1496
 35. DE PONTI R, MARAZZI R, ZOLI L, CARAVATI F, GHIRINGHELLI S, SALERNO-URIARTE JA: Electroanatomic mapping and ablation of macroreentrant atrial tachycardia: comparison between successfully and unsuccessfully treated cases. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:155-162

ABLAZIONE TRANSCATETERE. UPDATE SU INDICAZIONI, RISULTATI E COMPLICANZE

Paolo Della Bella, Francesca Baratto, Nicola Trevisi

UO Aritmologia e Laboratorio di Elettrofisiologia, Ospedale San Raffaele, Milano

L'utilizzo del cardioverter defibrillatore (ICD) ha determinato un significativo incremento della sopravvivenza tra i pazienti con disfunzione ventricolare sinistra secondaria a cardiopatia ischemica o cardiomiopatia negli ultimi anni; più recentemente, l'applicazione estensiva delle tecniche di resincronizzazione cardiaca ha inoltre consentito di ottenere anche in pazienti con insufficienza cardiaca avanzata un ulteriore miglioramento della prognosi a lungo termine.

Queste innovazioni hanno portato negli ultimi anni a un sostanziale incremento e a importanti modificazioni qualitative dei pazienti candidati ad ablazione transcateretere (ATC) di tachicardia ventricolare (TV) nel contesto di cardiopatia strutturale. Infatti fino a non molti anni fa si sottoponeva ad ablazione transcateretere una minoranza di pazienti con caratteristiche particolarmente favorevoli (età relativamente giovane, minore prevalenza di significative comorbidità sistemiche, minore grado di disfunzione ventricolare sinistra, minore prevalenza di insufficienza cardiaca avanzata). Attualmente, invece, una quota sempre maggiore di pazienti di età avanzata, con rilevanti comorbidità sistemiche, e insufficienza cardiaca avanzata richiede un trattamento ablativo per tachicardie ventricolari refrattarie.

Un altro aspetto dell'evoluzione nel tempo delle caratteristiche cliniche dei pazienti candidati all'ablazione transcateretere di TV è la maggiore prevalenza attuale di pazienti che si presentano con molteplici morfologie cliniche, con TV non tollerate e con "storm aritmico" (ES) (definito come il verificarsi di 3 o più episodi di TV sostenuta nelle 24 ore)¹ o TV incessante rispetto ai pazienti sottoposti a procedura elettiva finalizzata alla riduzione degli interventi di ICD.

L'importanza clinica di queste osservazioni è ovvia, dal momento che sia ES che la TV incessante rappresentano situazioni "life-threa-

tening", con prognosi sfavorevole a breve termine², in cui la stabilizzazione del ritmo a breve e lungo termine comporta un significativo miglioramento della prognosi³.

Inoltre, la compromissione dello status cardiovascolare che si associa allo storm aritmico in fase conclamata richiede un approccio multidisciplinare di cui la procedura ablativa è solo un momento terapeutico, ma che in realtà comprende anche la stabilizzazione emodinamica e respiratoria iniziale e il successivo trattamento mirato a migliorare lo stato funzionale una volta ottenuta la soppressione dell'aritmia.

Sulla base di queste considerazioni è stata concepita nel 2007 l'Unità per il Trattamento Intensivo della Tachicardia Ventricolare (VT Unit-VTU), esperienza attualmente unica nel suo genere di approccio multidisciplinare al trattamento della tachicardia ventricolare.

Dal 2007 sono stati trattati 415 pazienti. Nelle figure 1 e 2 la popolazione è suddivisa sulla base del tipo di cardiopatia strutturale e sulla presentazione clinica: la maggiore proporzione di pazienti con cardiopatia ischemica e dilatativa primitiva (totale 75.2% della popolazione) riflette la maggiore prevalenza di queste eziologie nella popolazione generale. In figura 2 si osserva l'elevata proporzione di pazienti con ES, TV incessante, TV non tollerate, disfunzione ventricolare sinistra severa e segni clinici di scompenso cardiaco (classe NHYA avanzata).

L'importanza dell'ablazione transcateretere quale forma di trattamento curativo in questi pazienti è sottolineata dal fatto che il trattamento cronico con amiodarone non era stato in grado di prevenire l'evento aritmico nel 41% dei pazienti, mentre in un ulteriore 18% tale trattamento risultava controindicato.

Il trattamento pre-ablazione viene diversificato sulla base della presentazione clinica all'ingresso: sono stati individuati parametri di rischio clinico (FE, scompenso cardiaco in at-

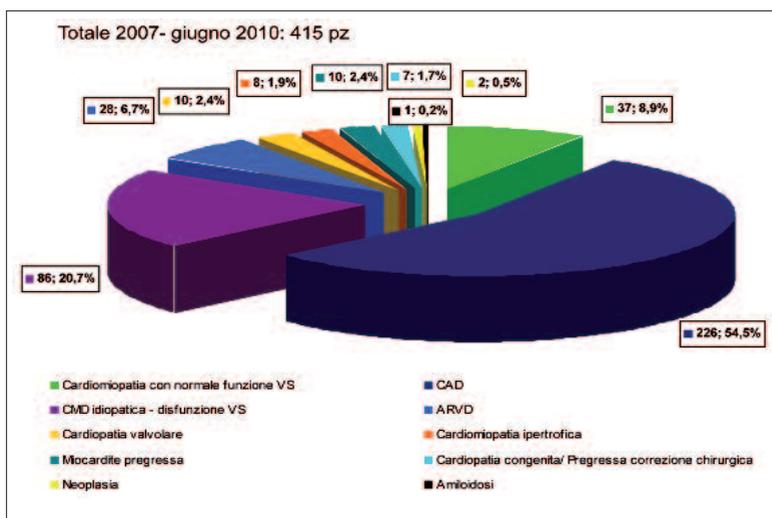


Figura 1 Suddivisione dei pazienti accettati in VCI per eziologia.

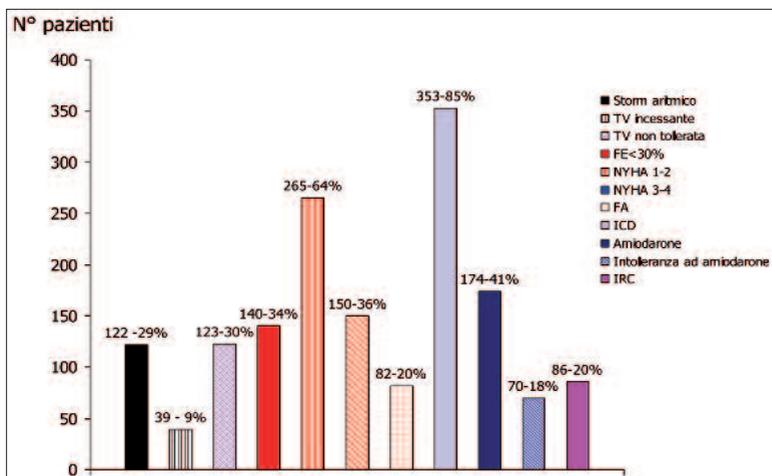


Figura 2 Caratteristiche cliniche (profilo aritmico alla presentazione clinica, classe funzionale, presenza di disfunzione VS severa, presenza di insufficienza renale –IRC–, terapia con amiodarone in atto, progressa intolleranza ad amiodarone, presenza di ICD) tra i pazienti accettati in VCI.

to, limitata tolleranza emodinamica alle TV, elevata instabilità aritmica con storm aritmico all'ingresso, insufficienza renale) per cui il paziente è stabilizzato in terapia intensiva. Il trattamento in terapia intensiva è mirato ad iniziale stabilizzazione farmacologica del ritmo anche con l'ausilio di sedazione profonda. L'analgia epidurale con marcaina, utilizzata in un numero limitato di pazienti (10 pz, 2%) in relazione alla frequente presenza di controindicazioni soprattutto farmacologiche all'accesso epidurale (terapia antiaggregante o anticoagulante in atto) è risultata spesso inefficace per il verificarsi di dislocazione del catetere epidurale e comparsa di effetti collaterali di tipo neurologico (calo del visus, parestesie) che hanno

reso necessaria la riduzione o la sospensione della somministrazione del farmaco.

Fino al dicembre 2009 l'anestesia generale durante la procedura ablativa era effettuata nei pazienti a elevato rischio anestesiológico (1 o più dei seguenti parametri: FE < 25%, insufficienza respiratoria con saturazione inferiore O₂ < 95% e pCO₂ > a 35 mmHg). A partire dal 2010 si è invece estesa l'indicazione all'anestesia generale con intubazione a tutte le procedure di TV nel contesto di cardiopatia strutturale.

Protocollo di trattamento e risultati acuti

Sono stati utilizzati protocolli di trattamento specifico a seconda della presentazione clinica:

- primo episodio di TV (non ES o incessante): rivascularizzazione miocardica se indicata nei pazienti con cardiopatia ischemica, impostazione di terapia antiaritmica e impianto di ICD se indicato. Decisione di sottoporre il paziente ad ablazione transcateretere in casi selezionati (intento di evitare l'impianto di ICD in pazienti con cardiopatia ischemica e funzione ventricolare sinistra conservata con FE maggiore o eguale a 40%, terapia antiaritmica non tollerata o controindicata);
- recidive dopo il primo episodio o sospensione di un farmaco di documentata efficacia per effetti collaterali: ablazione transcateretere;
- presentazione maligna (TV incessante, ES): ablazione transcateretere;
- concomitante indicazione a intervento cardiocirurgico: ablazione intraoperatoria della TV nel contesto dell'intervento.

Sono stati sottoposti a procedura di ablazione transcateretere, nella popolazione generale dei pazienti, 359 pz (86.5%). La procedura è stata effettuata in condizioni di emergenza (definita come procedura entro 24 ore dall'accesso in paziente con storm aritmico o TV incessante non responsiva a protocollo di stabilizzazione farmacologica) nel 40% dei pazienti.

Le procedure sono state effettuate con mappaggio di substrato mirate alla caratterizzazione delle scar e all'identificazione dei canali a lenta conduzione con mappe di voltaggio bipolare (figura 3)⁶ e, più recentemente, all'identificazione mediante mappe isocrone delle aree ad attivazione tardiva (late potentials)⁵ (figura 4). L'integrazione con la ricostruzione anatomica 3D della geometria ventricolare (figura 4) ottenuta mediante TAC, attualmente in fase di sviluppo e utilizzata in casi selezionati, è potenzialmente utile nel visualizzare strutture critiche (ad esempio, i vasi coronarici nell'ablazione epicardica); la RMN è utilizzata con successo nella definizione delle alterazioni strutturali dei ventricoli, ma presenta lo svantaggio di non poter essere utilizzabile in pazienti con ICD.

L'approccio epicardico mediante puntura epicardica sub-xifoidea è stato utilizzato nei pazienti con:

- TV nel contesto di cardiomiopatia dilatativa idiopatica⁵;
- TV postinfartuale o TV nel contesto di displasia aritmogena VD ed evidenza al mappaggio endocardico di situazione epicardica del circuito di rientro;
- precedente procedura endocardica inefficace;
- pattern ECG altamente suggestivo di origine epicardica della TV⁴.

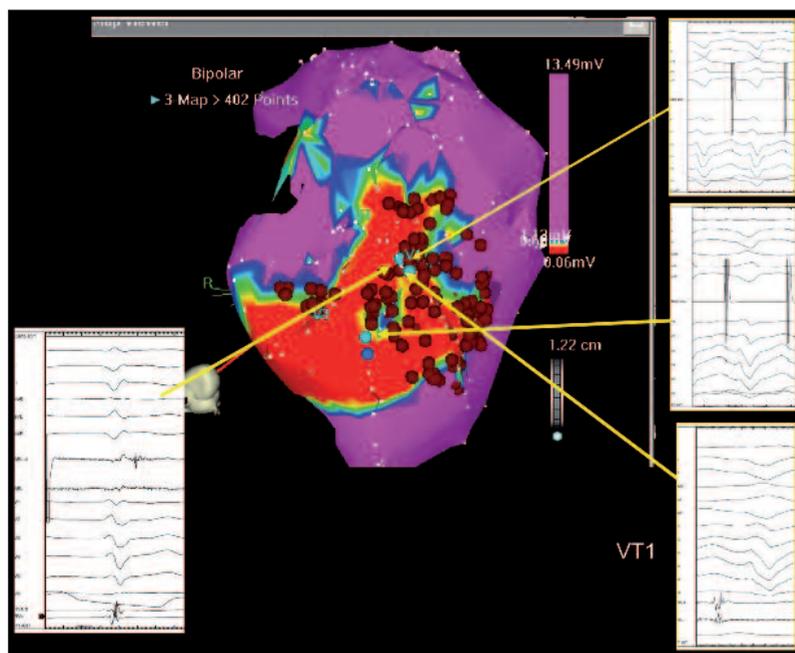


Figura 3 Mappa epicardica elettroanatomica di voltaggio bipolare. Sul segmento inferolaterale è evidente estesa area con marcata riduzione dei voltaggi (inferiore a 1.1 mV) espressione di tessuto cicatriziale. Vengono rappresentati sulla mappa (riquadri a destra, dall'alto in basso) i siti di pacemapping (entrance site, exit site) e il sito di ablazione di una TV (VT1). Nel riquadro a sinistra la presenza di un elettrogramma indicativo di tessuto cicatriziale (bassa ampiezza, frammentato e con componente tardiva). I cerchi chiari rappresentano siti di pacemapping ottimale, i cerchi scuri i siti dove è stata effettuata ablazione.

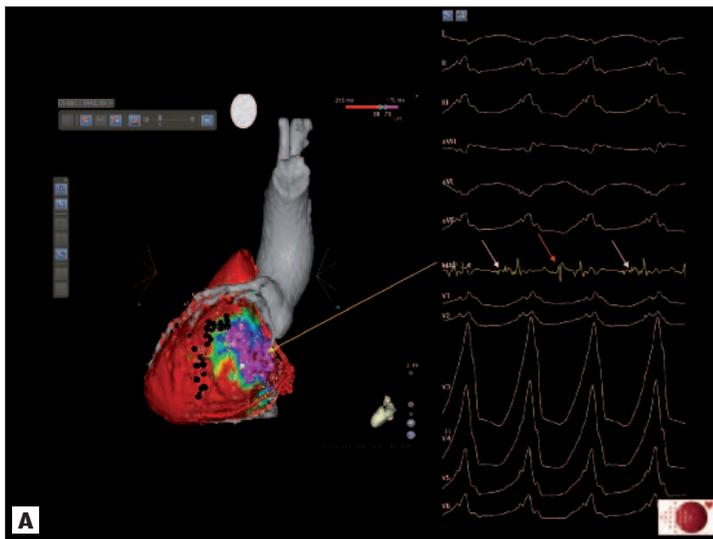
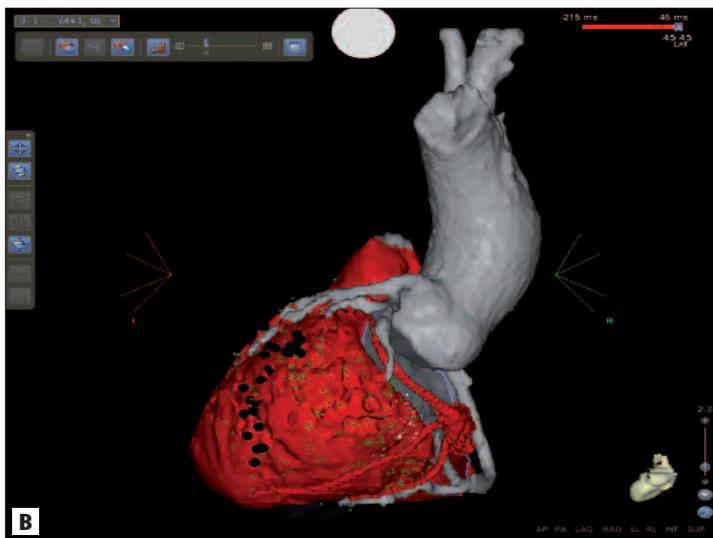


Figura 4 A) Ablazione epicardica di TV in cardiomiopia dilatativa idiopatica con visualizzazione dei vasi coronarici epicardici mediante integrazione con ricostruzione 3D acquisita mediante TAC. A destra: mappaggio di attivazione di TV BBD-asse inferiore con evidenza sul sito di ablazione di elettrogramma diastolico in epicardio basale anterolaterale. A sinistra: mappa elettroanatomica isocrona di attivazione con evidenza di attivazione tardiva (late potentials) in sede anterolaterale basale. La freccia evidenzia il sito di ablazione efficace. I dischi neri rappresentano i siti di cattura del n. frenico. B) Eliminazione delle aree ad attivazione tardiva dopo l'ablazione (remap dopo l'ablazione).



L'ablazione chirurgica è stata effettuata in pazienti con impossibilità tecnica ad accedere al ventricolo sinistro per via percutanea (es. duplice protesi valvolare), presenza di trombosi endoventricolare, dopo fallimento di approccio endoepicardico o dopo fallimento di approccio endocardico con spazio pericardico non accessibile mediante approccio percutaneo.

In figura 5 sono evidenziati i risultati sui pazienti trattati: nel 79% dei pazienti la procedura ha consentito di ottenere l'abolizione dell'inducibilità di ogni morfologia di TV, mentre in un ulteriore 12% di pazienti l'abla-

zione è stata efficace nel prevenire l'inducibilità delle morfologie documentate, con tuttavia persistente inducibilità di TV non documentate precedentemente. In un'ulteriore minoranza (5%) di pazienti con instabilità emodinamica durante la procedura l'ablazione efficace dell'aritmia "culprit" è stata considerata endpoint procedurale, motivo per cui non è stata testata la non inducibilità di morfologie non cliniche.

Si sono verificate recidive nel periodo postprocedurale in 70 pazienti (19%), con singolo episodio di TV parossistica in 56 (15%) e recidiva di storm aritmico in 14 (4%) (ta-

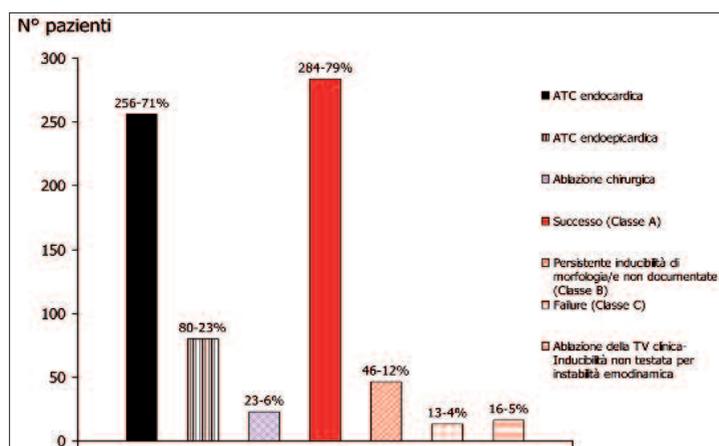


Figura 5 Suddivisione dei pazienti trattati con ATC per tipo di procedura effettuata e risultato acuto.

bella I). In tutti questi pazienti è stata effettuata una seconda procedura, con una media di 1.15 procedure/paziente. In 8 pazienti (2%) è stato necessario procedere ad ablazione chirurgica dopo fallimento dell'approccio percutaneo.

L'ablazione chirurgica, effettuata in 23 pz (5% della popolazione) nel contesto di intervento cardiocirurgico con altra indicazione o in pazienti dopo fallimento dell'approccio transcateretere (8 pazienti, 2% dei pazienti trattati con ablazione transcateretere) è risultata altamente efficace nel prevenire le recidive di TV.

Nel successivo follow-up (medio: 17 mesi) (tabella II) si sono verificate recidive di TV nel 22% dei pazienti, tra cui storm aritmico nel 5%, con una incidenza di decessi pari al 10%, connessa prevalentemente con progressione dell'insufficienza cardiaca.

L'incidenza di complicanze maggiori è risultata in linea con quanto riportato dai dati pubblicati in letteratura (tabella III); una particolare attenzione è volta al miglioramento dell'emodinamica prima e durante la proce-

Tabella I Follow-up intraospedaliero

Decesso intraospedaliero per insufficienza cardiaca refrattaria	6 (1.6%)
Decesso intraprocedurale per dissociazione elettromeccanica	1 paziente
Recidiva intraospedaliera di storm aritmico trattata con ulteriore procedura	14 (4%)
Recidiva di TV parossistica	56 (15%)

Tabella II Follow-up post-dimissione (16 +/- 12 mesi)

Persi al follow-up	38 (10%)
Recidiva di TV	79 (22%)
Recidiva con singola erogazione di DC hock	38 (15%)
Storm aritmico	19 (5%)
Ricovero ospedaliero	Totale 63 (17%)
	Recidiva di TV 28
	Scadenza cardiaca 35
Decesso	Totale 37 (10%)
	Scadenza cardiaca 12
	ACC 21
	Causa non cardiaca 4

Tabella III Complicanze procedurali

Complicanze vascolari minori (non necessario intervento chirurgico)	3%
FAV/Pseudoaneurisma con intervento	2%
Versamento pericardico	Totale 2%
	Tamponamento 1%
	Tamponamento e trattamento cardiocirurgico 2 pazienti
Edema polmonare periprocedurale	1%
Dissociazione Elettromeccanica	0.5% (1 decesso)
Emoperitoneo subacuto da puntura di arteria diaframmatica durante approccio epicardico trattato con laparotomia	1 caso

dura mirata a evitare le possibili conseguenze di prolungati stati di bassa portata cardiaca. In questo senso è stato utilizzato con successo il supporto cardiopolmonare (CPS) durante la procedura in casi selezionati (5% dei pazienti trattati)⁷.

In conclusione, l'esperienza della VTU sug-

gerisce che l'ablazione transcaterete e chirurgica rappresenta il trattamento terapeutico più efficace in pazienti con tachicardia ventricolare recidivante refrattaria nel contesto di cardiopatia strutturale. Un elevato livello di interazione tra più discipline differenti è necessario per conseguire risultati ottimali.

BIBLIOGRAFIA

1. GATZOULIS KA, ANDRONIKOPOULOS GK, APOSTOLOPOULOS T, SOTIROPOULOS E, ZERVOPOULOS G, ANTONIOU J, BRILI S, STEFANADIS CI: Electrical storm is an independent predictor of adverse long-term outcome in the era of implantable defibrillator therapy. *Europace* 2005;7:184-192
2. PACIFICO A, FERLIC LL, CEDILLO-SALAZAR FR, NASIR N, DOYLE TK, HENRY PD: Shocks as predictors of survival in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:204-210
3. CARBUCICCHIO C, SANTAMARIA M, TREVISI N, MACCABELLI G, GIRALDI F, FASSINI G, RIVA S, MOLTRASIO M, CIREDDU C, VEGLIA F, DELLA BELLA P: Catheter Ablation for the Treatment of Electrical Storm in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators Short- and Long-Term Outcomes in a Prospective Single-Center Study. *Circulation* 2008;117: 462-469
4. VALLÈS E, BAZAN V, MARCHLINSKI FE: ECG criteria to identify epicardial ventricular tachycardia in nonischemic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010 Feb 1;3(1):63-71
5. CANO O, HUTCHINSON M, LIN D, GARCIA F, ZADDO E, BALA R, RILEY M, COOPER J, DIXIT S, GERSTENFELD E, CALLANS D, MARCHLINSKI FE: Electroanatomic substrate and ablation outcome for suspected epicardial ventricular tachycardia in left ventricular nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009 Aug 25;54(9):799-808
6. ARENAL A, DEL CASTILLO S, GONZALEZ-TORRECILLA E, ATIENZA F, ORTIZ M, JIMENEZ J, PUCHOL A, GARCIA J, ALMENDRAL J: Tachycardia-related channel in the scar tissue in patients with sustained monomorphic ventricular tachycardias: influence of the voltage scar definition. *Circulation* 2004;110:2568-2574
7. CARBUCICCHIO C, DELLA BELLA P, FASSINI G, TREVISI N, RIVA S, GIRALDI F, BARATTO F, MARENZI G, SISILLO E, BARTORELLI A, ALAMANNI F: Percutaneous cardiopulmonary support for catheter ablation of unstable ventricular arrhythmias in high-risk patients. *HERZ* 2009 Nov;34(7):545-552

FIBRILLAZIONE ATRIALE

Riccardo Cappato

Centro di Aritmologia Clinica ed Elettrofisiologia, IRCCS Policlinico San Donato Milanese

La fibrillazione atriale (FA) rappresenta l'aritmia sostenuta più frequente nella pratica clinica¹ ed il notevole impatto epidemiologico e le pesanti implicazioni della FA in termini di morbilità e mortalità hanno determinato nel tempo i presupposti per la ricerca di nuovi approcci terapeutici che potessero ovviare i limiti della terapia farmacologica. Infatti la strategia di controllo del ritmo si è andata nel tempo consolidando rispetto alla strategia di controllo della frequenza nei pazienti affetti da FA. Dall'analisi "on treatment" del più importante trial di confronto tra le due strategie, è emerso che, sebbene il mantenimento del ritmo sinusale fosse associato ad una riduzione significativa della mortalità, tale beneficio fosse controllato dai frequenti, e spesso gravi, effetti collaterali dei farmaci antiaritmici².

Tecniche di ablazione transcateretere

L'ablazione transcateretere (TC) si è progressivamente affermata quale valida risorsa terapeutica in una quota sempre più consistente di pazienti affetti da fibrillazione atriale³⁻⁵. Storicamente la tecnica si è sviluppata partendo dalla fondamentale osservazione che attività elettrica ectopica a partenza dalle vene polmonari (VP) potesse agire come trigger di innesco per la FA e che l'eliminazione dei foci ectopici mediante radiofrequenza (RF) potesse ridurre significativamente il rischio di recidive dell'aritmia⁶. Il valore di questa iniziale osservazione è testimoniato dalla constatazione che, a distanza di più di dieci anni dalla pubblicazione di questi lavori pionieristici, il target delle procedure di ablazione della fibrillazione atriale rimangono le vene polmonari e il loro antro, come riportato da un recente documento di consenso delle principali Società Scientifiche internazionali di aritmologia⁷. In sintesi, sulle diverse tecniche di ablazione TC impiegate, la

Task Force di Heart Rhythm Society (HRS), European Heart Rhythm Association (EHRA), European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS)⁷ ha formulato i seguenti giudizi/raccomandazioni:

- le strategie ablative che si indirizzano alle VP e/o agli antri delle VP rappresentano la parte essenziale per la massima parte delle procedure di ablazione della FA;
- quando il target è rappresentato dalle VP, l'obiettivo dovrebbe essere l'isolamento completo;
- un'accurata identificazione degli osti delle VP è indispensabile per evitare l'ablazione all'interno delle VP;
- quando, durante una procedura di ablazione, si identifica un trigger focale al di fuori delle VP, questo dovrebbe possibilmente essere ablatato;
- quando si eseguono linee di lesione addizionali, la completezza di tali linee dovrebbe essere dimostrata con metodi di mappaggio o pacing;
- l'ablazione dell'istmo cavo-tricuspidale è raccomandata solo in pazienti con storia di flutter atriale tipico o con flutter atriale inducibile, istmo cavo-tricuspidale dipendente;
- qualora si trattino pazienti con FA persistente da lungo tempo, il solo isolamento dell'ostio delle VP può non essere sufficiente.

La disconnessione elettrica delle VP può essere ottenuta utilizzando un approccio puramente elettrofisiologico, mediante validazione dell'isolamento con catetere mappante circolare multielettrodico (catetere Lasso) e può essere perfezionata con l'utilizzo di sistemi di mappaggio del cuore che permettono una ricostruzione anatomica dell'atrio sinistro (CARTO, EnSite eventualmente con l'ausilio di imaging TAC/RMN). Tuttavia nel corso degli anni si

sono andate consolidando strategie ablativistiche differenti e/o complementari, soprattutto in relazione all'espansione delle indicazioni (FA persistente, FA persistente "long standing", FA in cardiopatia strutturale). Tra queste ricordiamo la creazione di linee di ablazione addizionali (parete posteriore-tetto dell'atrio sinistro, setto interatriale, istmo annulus mitralico-VP, atrio destro) allo scopo di modificare il substrato responsabile del mantenimento dell'aritmia (soprattutto in presenza di cardiopatia strutturale), la ricerca di triggers di innesco al di fuori delle VP, la caratterizzazione e l'abbattimento dei cosiddetti potenziali atriali frammentati (espressione dell'interazione tra sistema nervoso simpatico e FA). Inoltre la costante spinta tecnologica ha introdotto nella pratica clinica nuovi cateteri allo scopo di ottenere un mappaggio elettrico delle VP più accurato e la possibilità di poter erogare energia simultaneamente per tutta la circonferenza della vena polmonare (Basket, Ablation Frontiers, Mesh). Parallelamente si sono evolute nuove forme di energia utilizzate per l'ablazione (crioenergia, ultrasuoni, laser) che, tuttavia, non hanno dimostrato tassi di efficacia e sicurezza comparabili alla radiofrequenza. Anche il tradizionale catetere ablatore è andato incontro negli anni ad una evoluzione tecnica (4mm, 8mm, irrigato) che permette oggi agli operatori un'ampia scelta nei differenti contesti clinici.

Al di là dei problemi riguardanti l'uso delle varie tecniche ablativistiche, di cruciale importanza è l'attuazione della terapia anticoagulante nei pazienti candidati all'ablazione. Una adeguata anticoagulazione dei pazienti prima, durante e dopo la procedura di ablazione è fondamentale per evitare eventi tromboembolici, che rappresentano una delle più gravi complicazioni dell'ablazione della FA. D'altra parte l'anticoagulazione favorisce alcune delle più comuni complicanze della procedura, come l'emopericardio e le complicanze vascolari. Occorre pertanto porre molta attenzione nel raggiungimento di livelli ottimali, ma sicuri, di anticoagulazione.

Prima e dopo la procedura di ablazione viene eseguita un'anticoagulazione secondo le linee-guida comunemente accettate (ACC/AHA/ESC 2006) che si applicano a tutti i pazienti in FA e ai candidati alla cardioversione. Occorre

ricordare che il rischio trombotico è maggiore nei pazienti sottoposti ad ablazione rispetto a quelli sottoposti a semplice cardioversione, in quanto l'ablazione danneggia aree di endocardio atriale di varia estensione, favorendo così la formazione di trombi.

Oltre all'anticoagulazione pre-procedurale vi è attualmente un consenso generale ad eseguire un ecocardiogramma transesofageo per escludere la presenza di trombi atriali, che potrebbero essere mobilizzati dalle manovre dei cateteri in atrio sinistro.

Indicazioni per l'ablazione TC della FA

I principali motivi che giustificano una procedura di ablazione per il trattamento della FA sono il miglioramento della qualità di vita, la riduzione del rischio di stroke cerebrale e di scompenso cardiaco ed un aumento della sopravvivenza. Attualmente tuttavia la ragione principale di una procedura di ablazione è la presenza di una FA sintomatica (palpitazioni, ridotta tolleranza allo sforzo), allo scopo di migliorare la qualità di vita del paziente; infatti gli altri motivi prima citati non sono ancora stati dimostrati sulla base dei risultati di trial clinici randomizzati.

Pertanto il criterio di selezione primario per i pazienti con FA candidati all'ablazione dovrebbe essere la presenza di sintomi importanti. Altri elementi da tenere in considerazione nell'indicazione dell'ablazione sono l'età (il rischio di perforazione e complicanze tromboemboliche è maggiore nei pazienti molto anziani), la dilatazione atriale, la durata della FA, che riducono la probabilità di successo della procedura.

In base alle raccomandazioni recentemente pubblicate dalla Task Force congiunta della HRS/EHRA/ECAS⁷ l'ablazione TC della FA non dovrebbe in genere essere considerata come "first line therapy", tranne che in alcune rare situazioni cliniche.

- L'indicazione primaria è quella di una FA sintomatica, refrattaria ad almeno un farmaco antiaritmico della classe 1 o 3 o quando vi sia contro-indicazione o intolleranza ai farmaci.
- L'ablazione TC può essere appropriata in pazienti selezionati, sintomatici con scompenso cardiaco e/o frazione d'eiezione depressa.

- La presenza di un trombo in atrio sinistro è una controindicazione all'ablazione della FA.

Risultati dell'ablazione della FA

Modalità di valutazione dei risultati in acuto

La valutazione dell'efficacia acuta si basa su due possibili end-point: elettrofisiologico ed elettroanatomico.

L'end-point elettrofisiologico consiste nella dimostrazione dell'isolamento delle vene polmonari mediante abolizione dei potenziali venosi sul catetere di mappaggio circonfrenziale posizionato all'ostio di ciascuna vena polmonare. Se si eseguono lesioni lineari, bisogna anche dimostrare il blocco bidirezionale della conduzione a livello dell'istmo mitralico mediante stimolazione dall'auricola atriale sinistra e modificazione del pattern di registrazione sul catetere posto in seno coronarico e a livello della parete posteriore e/o del tetto dell'atrio sinistro.

L'end-point elettroanatomico consiste nell'abbattimento dei potenziali locali >80% rispetto al valore basale e nella dimostrazione di blocco della conduzione lungo le lesioni circolari o lineari di ablazione mediante analisi della mappa di attivazione elettroanatomica registrata nuovamente dopo l'erogazione di energia di radiofrequenza.

Alcuni autori certificano il successo acuto anche mediante la mancata inducibilità di FA alla fine della procedura. Non esistono, però, dati univoci in letteratura circa l'utilità e il significato prognostico di tale parametro. In alcuni laboratori l'inducibilità è utilizzata per valutare se sia necessario associare all'isolamento puro delle vene polmonari l'effettuazione di lesioni lineari o la ricerca di foci extrapolmonari^{8,9}.

Modalità di valutazione dei risultati nel follow-up

A tutt'oggi la valutazione dell'efficacia clinica a medio-lungo termine delle procedure di ablazione TC per la cura della FA si basa in larga parte sulla presenza o meno durante il follow-up di sintomi (palpitazioni) riferiti dal paziente, spesso confermati dalla registrazione elettrocardiografica. Poiché la grande maggioranza dei pazienti che si sottopone al-

l'ablazione TC ha episodi sintomatici di fibrillazione atriale, l'assenza di sintomi durante il follow-up è considerata da molti come indicatore di efficacia della procedura. Tuttavia, è noto che i pazienti con FA possono avere anche episodi asintomatici dell'aritmia, che suggeriscono l'utilità e la necessità di un follow-up più attento nel monitoraggio delle recidive aritmiche^{10,11}. A questo proposito possono essere usati, anche se attualmente non codificati, protocolli che prevedano visite cardiologiche ambulatoriali periodiche ravvicinate (per esempio 1, 3, 6, 12 mesi), l'impiego di sistemi di telecardiologia con trasmissione transtelefonica giornaliera e, in presenza di sintomi, l'esecuzione di un ECG, l'esecuzione periodica ambulatoriale di ECG dinamico secondo Holter tradizionale per 24 ore o, se necessario, continuo per più giorni (Holter di lunga durata).

In generale, aumentando la densità dei periodi di registrazione ECG si documenta un progressivo aumento del numero di recidive e se ne definiscono con maggior precisione alcune importanti caratteristiche, come la durata e la frequenza media durante aritmia. In particolare, in un recente studio di follow-up su pazienti sottoposti a procedura ablativa guidata anatomicamente, l'incidenza di episodi asintomatici di fibrillazione atriale è aumentata dal 5% prima dell'intervento al 40% a 1, 3 e 6 mesi dopo. Questi dati sottolineano l'inconsistenza della percezione soggettiva da parte del paziente nella valutazione dell'efficacia della procedura¹².

Efficacia dell'ablazione TC della FA

L'efficacia acuta e a lungo termine dell'ablazione per la FA non è facile da stabilire per una serie di motivi. Anzitutto l'efficacia di qualsiasi tipo di una procedura ablativa è influenzata dalla diversità delle fonti da cui i dati provengono, in particolare: trials clinici multicentrici o da singolo centro, prospettici o retrospettivi, randomizzati o meno, o "surveys" di larga estensione. In ogni caso, i dati presenti in letteratura non sono spesso facilmente confrontabili tra loro per la diversa tecnica ablativa usata, per le diverse caratteristiche dei pazienti sottoposti ad ablazione, per le diverse terapie farmacologiche seguite nel follow-up, per la

mancanza di uniformità nelle modalità di valutazione dei risultati in acuto (ad es., inducibilità di FA alla fine della procedura, verifica dell'isolamento elettrico delle VP) e nel lungo termine (tipo e frequenza dei controlli clinici e di monitoraggio elettrocardiografico).

Recidive precoci, nel primo periodo dopo l'ablazione (15 giorni – 3 mesi), si verificano in una percentuale elevata di casi (35%-46%)^{13, 14}. Queste recidive sono spesso espressione di fenomeni infiammatori transitori dell'atrio e/o di un'incompleta evoluzione cicatriziale delle lesioni create con l'ablazione. Per tale motivo non sono per lo più considerate sinonimo di fallimento e non sono normalmente conteggiate come insuccesso (periodo blanking). In effetti, il 30%-50% dei pazienti che presentano tali recidive non mostrano poi nel rimanente follow-up (dopo i primi 3 mesi) altre recidive aritmiche, pur in assenza di terapia antiaritmica^{13, 14}.

Per quanto riguarda l'efficacia a medio e lungo-termine, riteniamo opportuno riferirci ai risultati dell'ultima survey mondiale recentemente pubblicata, che coinvolge 182 centri di 24 nazioni in cui sono state eseguite 20.825 procedure ablativo in 16.309 pazienti¹⁵. Durante un follow-up da 3 a 24 (media 18) mesi, 10.488 pazienti (mediana 70%, calcolata utilizzando i centri come unità di analisi) erano asintomatici in assenza di terapia antiaritmica ed altri 2.047 (10%) rimanevano asintomatici con una terapia

antiaritmica inefficace prima dell'ablazione. Le percentuali di successo erano maggiori nei pazienti con FA parossistica rispetto ai pazienti con FA persistente e di lunga durata.

L'effetto dell'ablazione della FA in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra è stato preso in considerazione in diversi studi^{16, 17}. Nell'insieme questi studi hanno mostrato che l'ablazione determinava un miglioramento della funzione ventricolare sinistra, anche se sono necessari studi di maggiore numerosità per valutare esattamente quanto sia dovuto al ripristino del ritmo sinusale e quanto al controllo della frequenza cardiaca.

Complicanze dell'ablazione TC della FA

L'ablazione TC della FA rappresenta una delle più complesse procedure elettrofisiologiche ed è quindi ragionevole aspettarsi che il rischio associato sia più alto che per l'ablazione di altre aritmie. Nella survey precedentemente citata¹⁵ la mortalità è stata dello 0,15%, l'incidenza di complicanze maggiori del 4,5% e fra queste il tamponamento cardiaco era la più frequente (1,3%).

Per quanto riguarda la mortalità, la prevalenza è risultata di circa 1 per 1.000 in 32.569 pazienti sottoposti a 45.115 procedure¹⁸. Le complicanze che hanno determinato la morte e la percentuale di mortalità di ciascuna di esse sono illustrate nella tabella I. Da questa risulta,

Tabella I Mortalità per ciascun tipo di complicanza

Complicanza	Morti/Eventi totali No.	%
Tamponamento	7/331	2,3
Fistola atrio-esofagea	5/7	71,4
Polmonite massiva	2/2	100,0
Trombo-embolie		
Ictus cerebri	3/59	5,1
Infarto miocardico	1/3	33,3
Torsade de pointes	1/1	100,0
Setticemia (3 settimane dopo procedura)	1/3	33,3
Arresto respiratorio	1/1	100,0
Occlusione acuta delle vene polmonari laterali	1/6	16,7
Sanguinamento interno (emotorace, ematoma succlavia, perforazione extra-pericardica di vena polmonare)	3/21	14,3
Anafilassi	1/6	16,7
Sindrome da distress respiratorio acuto	1/1	100,0
Perforazione esofagea intra-operatoria da sonda ETE	1/1	100,0
Sanguinamento intra-cranico durante terapia anticoagulante orale	1/4	25,0

Modificata da Cappato R et Al¹⁸.

ad esempio, come il tamponamento cardiaco, la complicanza relativamente più frequente, mostri la mortalità più bassa, mentre la fistola atrio-esofagea, complicanza rara, abbia una mortalità molto elevata (71%).

La comparsa *ex novo* di tachicardie atriali sinistre e/o di flutter atriali atipici dopo una procedura di ablazione di fibrillazione atriale, come effetto proaritmico delle lesioni indotte, si osserva in una percentuale di casi variabile dall'1,2% al 24% (in media 10%, 251 pazienti su 2.718, cumulando i dati della letteratura)^{9, 19-25}. Queste aritmie iatrogene compaiono ad una distanza media di 2-3 mesi dalla procedura e riconoscono, come loro meccanismo principale, un macrorientro (76% dei casi), più raramente un focus²⁶. Interruzioni nelle linee di lesione eseguite durante la procedura di ablazione iniziale, che portano a ripresa nella conduzione elettrica in vene precedentemente isolate, sono responsabili della loro comparsa^{21, 25}. Spesso è necessaria una nuova procedura di ablazione per l'eliminazione di queste aritmie che spesso hanno un carattere incessante, sono poco tollerate e scarsamente rispondenti alla terapia farmacologica.

Considerazioni conclusive

Molte delle informazioni riguardanti i vari aspetti delle procedure di ablazione della FA derivano dall'esperienza di grandi centri ospedalieri-accademici, i cui risultati potrebbero non corrispondere a quelli di centri di minore esperienza. Attualmente rimangono comunque ancora irrisolti parecchi quesiti, in particolare: l'efficacia a lungo termine (5-10 anni) delle tecniche ablative, in confronto anche alla terapia farmacologica con nuovi farmaci; l'impatto dell'ablazione sulle dimensioni e funzione dell'atrio; il beneficio relativo dell'ablazione nei pazienti con vari tipi di patologia cardiaca e non cardiaca; la strategia ablativa ottimale per i vari tipi di FA (parossistica, persistente di lunga durata); la valutazione di sicurezza ed efficacia delle tecniche ablative di più recente introduzione (ultrasuoni, laser). Oltre a questi, molti altri quesiti non hanno ancora potuto avere una risposta dai dati attualmente disponibili e costituiscono uno stimolo per condurre studi clinici con disegni specifici, adeguati a fornire una risposta ai problemi irrisolti.

BIBLIOGRAFIA

1. ROSAMOND W, FLEGAL K, FURIE K, GO A; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008;117:e25-146
2. CORLEY SD, EPSTEIN AE, DiMARCO JP et Al AF-FIRM INVESTIGATORS: Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004;109:1509-1513
3. JAIS P, HAÏSSAGUERRE M, SHAH DC et Al: A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997;95:572-576
4. OUYANG F, BAENSCH D, ERNST S et Al: Complete isolation of the left atria surrounding the pulmonary veins: new insights from the double-Lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004;110:2090-2096
5. HAÏSSAGUERRE M, SANDERS P, HOCINI M et Al: Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1125-1137
6. HAÏSSAGUERRE M, JAIS P, SHAH DC, TAKAHASHI A, HOCINI M, QUINIOU G et Al: Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-666
7. CALKINS H, BRUGADA J, PACKER DL, CAPPATO R, CHEN SA, CRIJNS HJ et Al EUROPEAN HEART RHYTHM ASSOCIATION (EHRA): HRS/EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007;4:816-861
8. HAÏSSAGUERRE M, SANDERS P, HOCINI M et Al: Changes in atrial fibrillation cycle length and inducibility during catheter ablation and their relation to outcome. *Circulation* 2004;109:3007-3013

9. ORAL H, CHUGH A, LEMOLA K, CHEUNG P et Al: Noninducibility of atrial fibrillation as an end point of left atrial circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation: A randomized study. *Circulation* 2004;110:2797-2801
10. PAGE RL, TILSCH TW, CONNOLLY SJ, SCHNELL DJ, MARCELLO SR, WILKINSON WE, PRITCHETT EL FOR THE AZIMILIDE SUPRAVENTRICULAR ARRHYTHMIA PROGRAM (ASAP) INVESTIGATORS: Asymptomatic or "Silent" atrial fibrillation frequency in untreated patients and patients receiving azimilide. *Circulation* 2003;107:1141-1145
11. ORAL H, VEERAREDDY S, GOOD E et Al: Prevalence of asymptomatic recurrences of atrial fibrillation after successful radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:920-924
12. HINDRICKS G, PIORKOWSKI G, TANNER H et Al: Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation* 2005;112:307-313
13. ORAL H, KNIGHT BP, OZAYDIN M et Al: Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:100-104
14. BERSAGLIA E, STABILE G, SENATORE G et Al: Predictive value of early atrial tachyarrhythmias recurrence after circumferential anatomical pulmonary vein ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:366-371
15. CAPPATO R, CALKINS H, CHEN SA et Al: Up-dated worldwide survey on the methods, efficacy and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3:32-38
16. CHEN MS, MARROUCHE NF, KHAYKIN Y et Al: Pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation in patients with impaired systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1004-1009
17. HSU LF, JAIS P, SANDERS P et Al: Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2373-2383
18. CAPPATO R, CALKINS H, CHEN SH et Al: Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1798-1803
19. MESAS CE, PAPPONE C, LANG CC et Al: Left atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: electroanatomic characterization and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1071-1079
20. OUYANG F, ANTZ M, ERNST S et Al: Recovered pulmonary vein conduction as a dominant factor for recurrent atrial tachyarrhythmias after complete circular isolation of the pulmonary veins: lessons from double Lasso technique. *Circulation* 2005;111:127-135
21. CUMMINGS JE, SCHWEIKERT R, SALIBA W et Al: A left atrial flutter following pulmonary vein antrum isolation with radiofrequency energy: linear lesions or repeat isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:293-297
22. CHUGH A, ORAL H, LEMOLA K et Al: Prevalence, mechanisms, and clinical significance of macroreentrant atrial tachycardia during and following left atrial ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2005;2:464-471
23. ORAL H, SCHARF C, CHUGH A et Al: Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation* 2003;108:2355-2360
24. ERNST S, OUYANG F, LOBER F, ANTZ M, KUCK KH: Catheter-induced linear lesions in the left atrium in patients with atrial fibrillation: an electroanatomic study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1271-1282
25. PAPPONE C, MANGUSO F, VICEDOMINI G et Al: Prevention of iatrogenic atrial tachycardia after ablation of atrial fibrillation: a prospective randomized study comparing circumferential pulmonary vein ablation with a modified approach. *Circulation* 2004;110:3036-3042
26. RAVIELE A, THEMISTOCLAKIS S, ROSSILLO A, BONSO A: Iatrogenic postatrial fibrillation ablation left atrial tachycardia/flutter: how to prevent and treat it? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16: 298-301

L'ABLAZIONE CHIRURGICA DELLA FIBRILLAZIONE: A CHI E COME

Angelo Graffigna

Direttore UO Cardiocirurgia, Ospedale S. Chiara di Trento

Il trattamento chirurgico della fibrillazione atriale (FA) non è più una procedura secondaria, ma un atto medico giustificato da una serie di considerazioni.

La prognosi post-operatoria è migliore nei pazienti in ritmo sinusale (RS)¹, per le migliori condizioni emodinamiche. La terapia anti-coagulante può essere evitata nei pazienti in RS, e ciò è un deciso vantaggio nell'età avanzata o in presenza di particolari co-patologie.

Come: le tecniche chirurgiche

Queste considerazioni hanno portato allo sviluppo di una serie di tecniche per l'ablazione intra-operatoria della FA, tra cui ricordiamo:

La **Corridor procedure** descritta da Guiraudon², che prevedeva l'esclusione chirurgica degli atri dal setto interatriale, con recupero della sola funzione cronotropa del nodo seno-atriale e perdita della funzione contrattile di entrambi gli atri. La tecnica fu presto abbandonata per gli scarsi vantaggi emodinamici (figura 1).

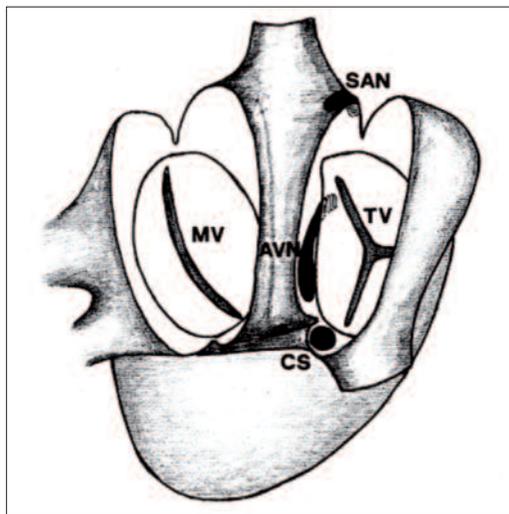


Figura 1 Corridor procedure.

L'**Isolamento atriale** descritto da Viganò³, che prevede l'esclusione chirurgica dell'intero atrio sinistro, con recupero della funzione cronotropa e contrattile dell'atrio destro. Una sensibile superficie di atrio sinistro, in FA o in silenzio elettrico, costituiva la pregiudiziale fondamentale a questa tecnica. Il recupero dell'atrio destro garantiva una significativa performance emodinamica rispetto allo stato di FA (figura 2).

La **Maze procedure** descritta da Cox⁴, basata sulla dimostrazione elettrofisiologica dell'origine ubiquitaria della FA, e che consiste nella creazione di un pattern obbligato di attivazione atriale, con isolamento degli ostii venosi polmonari, e creazione di blocchi attorno agli anuli delle valvole atrio-ventricolari e degli ostii delle vene cave, nonché amputazione delle auricole (figura 3).

La Maze procedure consentiva un tasso di successo sino al 90%⁵, ma l'impatto chirurgico di tale procedura ha limitato per lungo tempo un suo utilizzo. Pur tuttavia, delle tecniche so-

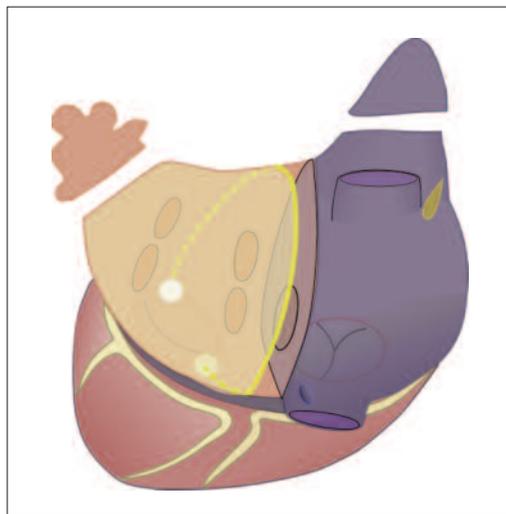


Figura 2 Isolamento atriale sinistro.

pra descritte, la Maze è stata accettata come capostipite di tutta una serie di tecniche modificate allo scopo di ovviare ad alcuni inconvenienti tecnici.

Maze procedure limitata

La dimostrazione che la FA (isolata) originava dagli sbocchi delle vene polmonari⁶ ha guidato lo sviluppo di tecniche limitate all'atrio sinistro^{7, 8}, con isolamento delle vene polmonari (figura 4).

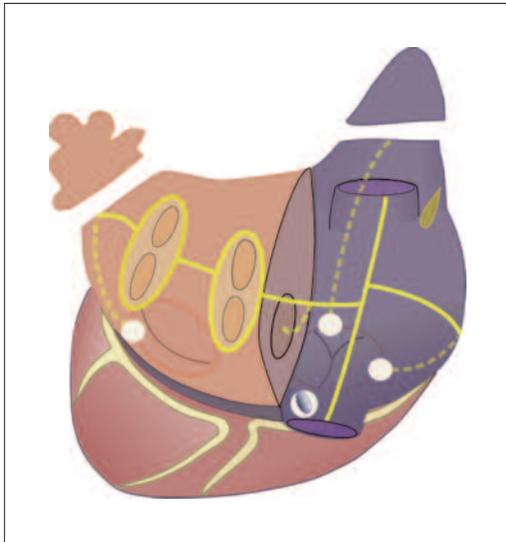


Figura 3 Maze III procedure.

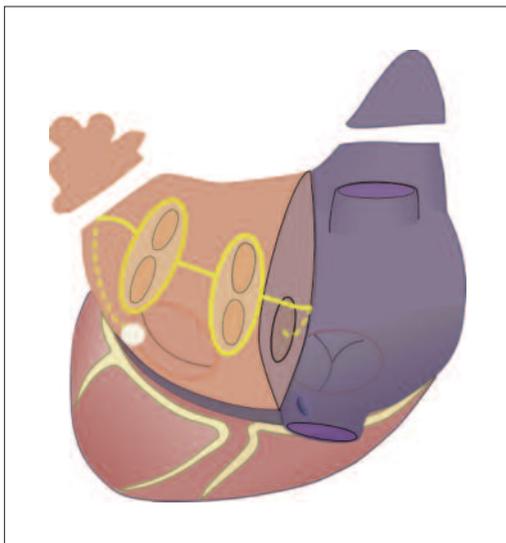


Figura 4 Maze procedure limitata all'atrio sinistro.

Utilizzo di sorgenti fisiche per la creazione delle lesioni chirurgiche

Le numerose incisioni e suture comportavano nella tecnica originale il rischio di sanguinamento, e determinavano importanti cicatrici retraenti, con riduzione della quota di atrio effettivamente contrattile. Per ovviare a questo inconveniente, si è proceduto all'utilizzo delle seguenti fonti di energia.

Radiofrequenza: la prima ad essere utilizzata, essendo facilmente disponibile presso qualsiasi Centro di Elettrofisiologia⁹, dapprima con sistemi home-made¹⁰, e successivamente con sistemi unipolari ad irrigazione della punta¹¹. Ulteriori modifiche hanno portato allo sviluppo di sistemi a più punti di erogazione per ridurre i tempi di applicazione¹² (figura 5) e di devices ad erogazione bipolare (figura 6)^{13, 14}. Numerose esperienze hanno mostrato percentuali di successo attorno al 76%^{15, 16}.

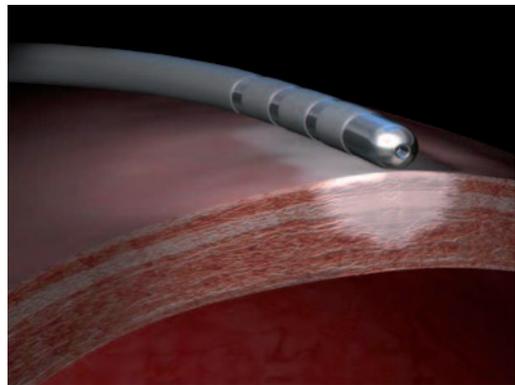


Figura 5 Sistema a radiofrequenza multi-site.

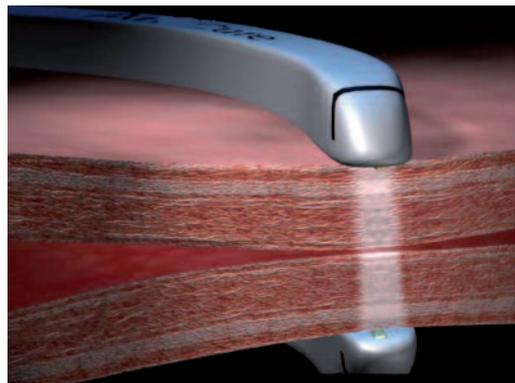


Figura 6 Sistema a radiofrequenza bipolare.

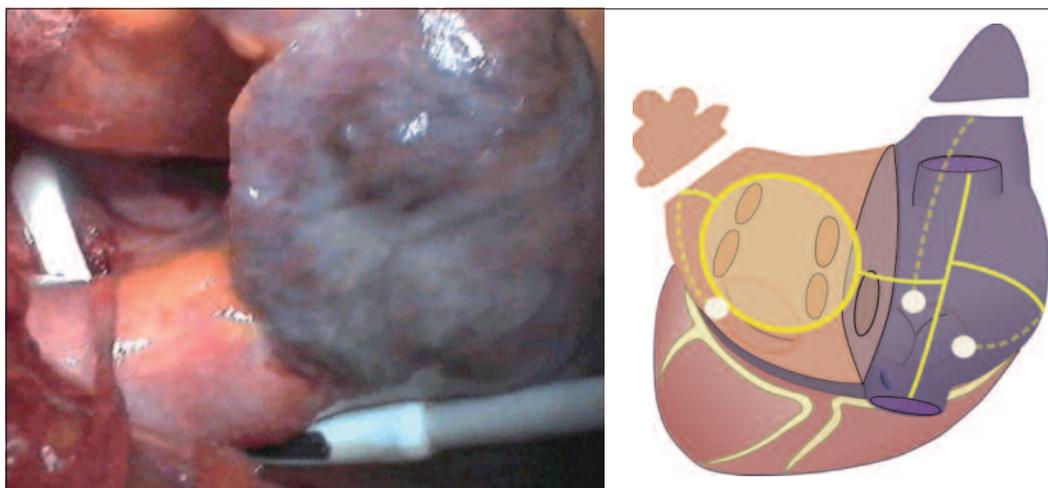


Figura 7 Ablazione a microonde a cuore battente.

L'utilizzo della tecnica bipolare consente l'isolamento selettivo delle vene polmonari, ma per le altre lesioni richiede che il cuore sia fermo ed aperto, per cui è prioritariamente utilizzata nell'ablazione della FA concomitante.

L'utilizzo di **Ultrasuoni** è stato descritto^{17, 18}, ma le metodiche iniziali hanno mostrato scarsa affidabilità delle lesioni in termini di profondità.

Le **Microonde** si sono mostrate uno strumento flessibile, per la facilità di applicazione, mancanza di elettrodo indifferente, e l'eliminazione dell'inconveniente del "charring" (carbonizzazione) e del "popping" (esplosione) presentato con la radiofrequenza¹⁹. Numerose esperienze hanno mostrato successi sino al 91%²⁰.

In virtù di questi incoraggianti risultati si è

sviluppata l'ablazione per via epicardica della FA²¹.

Nel 2001 il gruppo di Trento descrisse la tecnica di ablazione per via epicardica a cuore battente in associazione a rivascularizzazione miocardica a cuore battente²², e successivamente descrizioni analoghe vennero effettuate da Mazzitelli²³, Athanasiou²⁴, Maessen²⁵ (figura 7). Per la sua tipologia di erogazione, si presta ad una applicazione sia endocardica sia epicardica, ma in questo caso risulta impossibile effettuare lesioni intracavitarie.

Con un particolare dispositivo a microonde (Flex) è possibile effettuare un isolamento completo delle vene polmonari, a cuore battente, e con tecnica toracoscopica (figura 8).

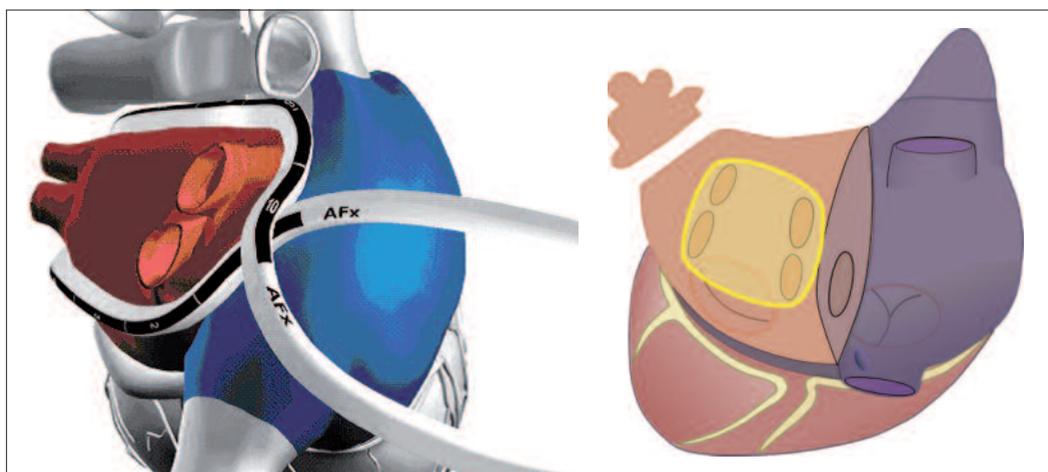


Figura 8 Ablazione a cuore battente per via toracoscopica.

Indicazioni chirurgiche

Un importante studio di metanalisi sulle maggiori esperienze della letteratura mostra che i risultati migliori si ottengono con un approccio bi-atriale, ossia con la tecnica della Maze operation nella sua forma integrale²⁶.

Fibrillazione atriale isolata

Il primo ambito di applicazione della chirurgia nel trattamento della fibrillazione atriale è stato quello della fibrillazione atriale idiopatica, con indicazione classicamente legata alla sintomatologia prodotta dalle forme intermittenti ad elevata risposta ventricolare.

Nonostante l'imponente base elettrofisiologica che ha portato allo sviluppo della Maze operation^{27, 28}, negli anni '90 si è imposta la visione che prevede che nelle forme intermittenti (attualmente distinte in parossistica e permanente) il meccanismo preponderante sia legato ai trigger ectopici localizzati nelle vene polmonari, e ciò ha portato allo sviluppo sia dell'ablazione trans catetere che delle tecniche chirurgiche localizzate all'atrio sinistro (tabelle I e II).

Sebbene tale principio sia stato sostanziato dall'Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation²⁹,

esiste un serio orientamento all'utilizzo della Maze operation nella sua forma integrale³⁰.

Fibrillazione atriale concomitante

Il trattamento chirurgico della fibrillazione atriale concomitante costituisce una tecnica consolidata e correntemente utilizzata, anche se una ponderosa analisi effettuata da Khargi³¹ ne rileva un importante sotto-utilizzo nella pratica comune.

L'indicazione operatoria è legata, oltre che a quelle forme di FA "intermittenti", anche e soprattutto alle forme "long-standing" in virtù del documentato impatto di queste sulla sopravvivenza e sulla qualità della vita dei pazienti³²⁻³⁴.

CHIRURGIA MITRALICA

In caso di chirurgia della valvola mitrale le tecniche chirurgiche disponibili variano dalla Maze operation classica o effettuata con fonti energetiche alla Maze limitata all'atrio sinistro, agevolate dalla necessità della circolazione extracorporea e dal fatto di poter aprire l'atrio sinistro. L'utilizzo di tecniche mini-invasive limita la scelta dello strumento di erogazione dell'energia.

Un report dell'International Registry of Atrial Fibrillation Surgery³⁵ riguardante 1.723

Tabella I Patterns di lesioni nelle diverse forme di trattamento chirurgico della fibrillazione atriale

	Maze IV	Maze Sn	RF multi-site	RF bipolare CEC	MW CB	VATS
Atrio sinistro						
Isolamento vene polmonari						
Isolamento selettivo Dx Sn Box	+	+		+		+
Amputazione auricola	+	+	+	+	+	+
Connessione vene polmonari			+	+		
Connessione auricola	+	+	+	+	+	+
Connessione mitrale	+	+	+*	+*	+*	
Setto inter-atriale	+	(+)		+		
Atrio destro						
Lesione cava-cava	+			+	+	
Amputazione auricola	+			+	+	
Connessione auricola tricuspide	+			+*	+*	
Connessione T posteriore	+			+*	+*	
Seno coronarico	+			+		

VATS = procedure video-assistite; * = con aggiunta di criolesioni

Tabella II Risultati dell'ablazione chirurgica della fibrillazione atriale isolata

	N.		Mortal	Par	Pers	Long	PM %
Lall JTCVS 2007;133:389	242	Various	2		90		10
Edgerton JTCVS 2009;138:109	114	RF Bi	1,7	98	81	63	0
Sagbas Ann Th Surg 2007;83:1724	26	VATS RF Uni	0	100		72	0
Cui JTCVS 2010;139:326	81	VATS RF Bi	1,2	80	75	67	2,5
Beyer JTCVS 2009;137:521	100	VATS RF Bi	0	93	96	71	5
Speciale Ann Th Surg 2010;90:161	46	RF Uni	0	-	94	87	0

Par = parossistica; Pers = Persistente; Long = Long-standing; PM = impianto di pace-maker; RF = radiofrequenza; Bi = bipolare; VATS = procedure video-assistite; Uni = unipolare

pazienti ha mostrato un mantenimento stabile del ritmo sinusale nel 66% dei pazienti, con una mortalità operatoria del 2,6%, ed un impianto di pace-maker dello 0,5%.

CHIRURGIA DELLA VALVOLA AORTICA

Nella chirurgia della valvola aortica esistono i fattori limitanti della non-apertura dell'atrio sinistro e delle tecniche mini-invasive,

che possono condizionare la tecnica di ablazione (tabella III).

In caso di sternotomia mediana, per via della non-apertura dell'atrio sinistro sono impediti le lesioni sul setto inter-atriale e sull'ostio del seno coronarico. L'utilizzo di tecniche mini-invasive consente, con estrema difficoltà, il solo isolamento delle vene polmonari. Il recupero del ritmo sinusale varia dal 75 all'85%.

Tabella III Tabella delle lesioni ablativie consentite dai diversi tipi di chirurgia e di tecnica operatoria nella fibrillazione concomitante

	Mitrale		Aorta		Coronari	
	Sternot	Mini-tor	Sternot	Mini-tor	CEC	CB
Atrio sinistro						
Isolamento vene polmonari		MW, RF Uni	+	(+)	+	+
Isolamento selettivo Dx Sn	+					
Box	+					
Amputazione auricola	+	+	+		+	+
Connessione vene polmonari	+	MW, RF Uni			+	MW, RF Uni
Connessione auricola	+	MW, RF Uni	+		+	MW, RF Uni
Connessione mitrale	+		+		+	MW, RF Uni
Setto inter-atriale	+	MW, RF Uni	(+)			
Atrio destro						
Lesione cava-cava	+	MW, RF Uni	+		+	MW, RF Uni
Amputazione auricola	+	+	+		+	+
Connessione auricola tricuspide	+		+		+	MW, RF Uni
Connessione T posteriore	+		+		+	MW, RF Uni
Seno coronarico	+					

AMW = microonde; RF = radiofrequenza; Uni = unipolare

CHIRURGIA CORONARICA

Per il fatto che si debba (quasi) sempre ricorrere alla sternotomia mediana, sono consentite praticamente tutte le tecniche ablative. Ciò è valido anche nella rivascularizzazione a cuore battente: le lesioni che richiedono l'approccio agli anelli valvolari necessitano di una dissezio-

ne del solco atrio-ventricolare a cuore battente, ed una crioablazione epicardica degli anelli valvolari.

Non sono effettuabili le lesioni sul setto inter-atriale e sull'ostio del seno coronarico. Il recupero del ritmo sinusale varia dal 75% all'85% (tabella IV).

Tabella IV Recupero del ritmo sinusale dopo ablazione della fibrillazione atriale concomitante

		N.	Dispositivo	Ritmo sinusale		
				immediata	6 mesi	12-15 mesi
Geidel ICVTS 2008;7:777	CABG - AVR	85	Atricure	61	74	78
Balasubramanian ICVTS 2007;6:447	CABG	16	Flex	75	71	
Khargi EJCTS 2005;27/5:841	CABG - AVR	61	Cardioblade			79
Akpinar Ann Thor Surg 2006;81:1332	CABG CB	33	Cardioblade	58	83	83
Groh Ann Thor Surg 2007;84:1978	MVS	129	US		85	86
	CABG		US		74	79

CABG = bypass aorto-coronarico; AVR = sostituzione valvolare aortica; MVS = chirurgia mitralica

BIBLIOGRAFIA

- OBADIA JF et Al: Outcome of atrial fibrillation after mitral valve repair. *J Thor Card Surg* 1997; 114:179-185
- DEFAUW JJ, GUIRAUDON GM, VAN HEMEL NM, VERMEULEN FE, KINGMA H, DE BAKER JM: Surgical therapy of paroxysmal atrial fibrillation with the "corridor" operation. *Ann Thorac Surg* 1992;53:564-571
- GRAFFIGNA A: Left atrial isolation associated to mitral valve operations. *Ann Thorac Surg* 1992;54:1093-1098
- COX JL: The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:584-592
- ISOBE F, KAWASHIMA Y: The outcome and indications of the Cox maze III procedure for chronic atrial fibrillation with mitral valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:220-227
- HAISSAGUERRE M, JAIS P, SHAH DC et Al: Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *New Engl J Med* 1998;339:659-666
- SUEDA T, NAGATA H, SHIKATA H et Al: Simple left atrial procedure for chronic atrial fibrillation associated with mitral valve disease. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1796-1800
- MINZIONI G, GRAFFIGNA A, PAGANI F, SALERNO JA, VIGANÒ M: Surgical treatment of atrial fibrillation in patients with atrial septal defect. *J Cardiovasc Surg* 1992;33/4:22
- MELO J, ADRAGÃO P, NEVES J et Al: Surgery for atrial fibrillation using intra-operative radiofrequency ablation. *Rev Port Cardiol* 1998;17:377-379
- GRAFFIGNA A, MOTTA A, MARTINELLI L, DISERTORI M, INAMA G: Intraoperative radiofrequency ablation of atrial fibrillation in patients undergoing mitral valve surgery. *Atti del World Symposium On Heart Valve Disease*, London, Uk, June 1999 11-14:195
- KHARGI K, DENEKE T, HAARDT H, LEMKE B, GREWE P, MÜLLER KM, LACZKOVICS A: Saline-irrigated, cooled-tip radiofrequency ablation is an effective technique to perform the Maze procedure. *The Annals of Thoracic Surgery* September 2001;72(3):S1090-S1095
- PRASAD SM, MANIAR HS, DIODATO MD, SCHUESSLER RD, DAMIANO RJ JR: Physiological consequences of bipolar radiofrequency energy

- on the atria and pulmonary veins: a chronic animal study. *Ann Thorac Surg* September 1, 2003;76(3):836-842
13. GILLINOV MA, MCCARTHY PM: Atricure bipolar radiofrequency clamp for intraoperative ablation of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2002;74:2165-2168
 14. PRASAD SM, MANIAR HS, DIODATO MD, SCHUESSLER RB, DAMIANO RJ JR: Physiological consequences of bipolar radiofrequency energy on the atria and pulmonary veins: a chronic animal study. *Ann Thorac Surg* 2003;76:836-842
 15. SIE HT, BEUKEMA WP, RAMDAT MISIER AR et Al: The radiofrequency modified maze procedure. A less invasive surgical approach to atrial fibrillation during open-heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:443-447
 16. WILLIAMS MR, STEWART JR, BOLLING SF et Al: Surgical treatment of atrial fibrillation using radiofrequency energy. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1939-1944
 17. GRAFFIGNA A, MARTINELLI L, MOTTA A: Different energy sources for ablation of atrial fibrillation in patients undergoing mitral valve surgery. *Atti simposio "Progress in Clinical Pacing 2000"*, Roma, December 5-9, 2000:A99
 18. NATALE A, PISANO E, SHEWCHIK J et Al: First human experience with pulmonary vein isolation using a through-the-balloon circumferential ultrasound ablation system for recurrent atrial fibrillation. *Circulation* 2000;102:1879-1886
 19. GRAFFIGNA A: L'utilizzo di diverse forme di energia per il trattamento della fibrillazione atriale in corso di chirurgia mitralica. *Italian Heart Journal* 2000;1(Suppl.6):46
 20. SCHUETZ A, SCHULZE CJ, SARVANAKIS KK, MAIR H, PLAZER H, KILGERE, REICHAERT B, WILDHIRT SM: Surgical treatment of permanent atrial fibrillation using microwave energy ablation: a prospective randomized clinical trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:475-480
 21. GRAFFIGNA A, MOTTA A, PEDERZOLI C: Surgery for atrial fibrillation: the microwaves epicardial approach. *G Ital Aritm Elettrostim* 2002;5(n. 1 suppl.1):234-236
 22. GRAFFIGNA A: Off-pump CABG and maze procedure by means of microwaves and cryoablation. *EACTS/ESTS joint meeting*, Lisbon, Sept 16-19, 2001
 23. MAZZITELLI D, PARK CH, PARK KY, BENETTI FJ, LANGE R: Epicardial ablation of atrial fibrillation on the beating heart without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2002;73:320-321
 24. ATHANASIOU T, KUMAR P, AL-RUZZEH S et Al: Expanded use of suction and stabilization devices in cardiothoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1126-1130
 25. MAESSEN J G, NIJS J FMA, SMEETS JL, VAINER J et Al: Beating-heart surgical treatment of atrial fibrillation with microwave ablation. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1307S-1311S
 26. BARNETT S, NIV A: Surgical ablation as treatment for the elimination of atrial fibrillation: A meta-analysis. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2006;131/5:1029-1035
 27. COX JL, CANAVAN TE, SCHUESSLER RB, CAIN ME, LINDSAY BD, STONE C et Al: The surgical treatment of atrial fibrillation II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of AFL and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:406-426
 28. COX J, SCHUESSLER R, D'AGOSTINO H, STONE C, CHANG B, CAIN M, CORR P, BOINEAU J: The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101(4):569-583
 29. HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Personnel, Policy, Procedures and Follow-Up. *Heart Rhythm*, June 2007;4(6):816-861
 30. GILLINOV AM: Choice of Surgical Lesion Set: Answers From the Data. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1786-1792
 31. KHARGI K, HUTTEN BA, LEMKE B, DENEKE T: Surgical treatment of atrial fibrillation; a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:258-265
 32. SERGEANT P, BLACKSTONE EH, MEYNS B: Validation and interdependence with patient-variables of the influence of procedural variables on early and late survival after CABG. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:1-19
 33. NGAAGE DL, SCHAFF HV, MULLANY CJ, SUNDT TM III, DEARANI JA, BARNES S, DALY RC, ORSZULAK TA: Does preoperative atrial fibrillation influence early and late outcomes of coronary artery bypass grafting? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:182-189
 34. QUADER MA, MCCARTHY PM, GILLINOV AM, ALSTER JM, COSGROVE DM III, LYTLE BW, BLACKSTONE EH: Does preoperative atrial fibrillation reduce survival after coronary artery bypass grafting? *Ann Thorac Surg* 2004;77:1514-1522;discussion 22-24
 35. MELO J, SANTIAGO T, AGUIAR C, BERGLIN E, KNAUT M, ALFIERI O, BENUSSI S, SIE H, WILLIAM M et Al: Surgery for atrial fibrillation in patients with mitral valve disease: Results at five years from the International Registry of Atrial Fibrillation Surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:863-869

LA SINDROME DI BRUGADA: DALL'IDENTIFICAZIONE CLINICA ALL'INQUADRAMENTO GENETICO E BIOMOLECOLARE

Silvia G. Priori

Cardiologia Molecolare - Fondazione S. Maugeri IRCCS, Pavia, Dipartimento di Cardiologia - Università degli Studi di Pavia, Pavia; Cardiovascular Genetics Program, Leon H. Charney Division of Cardiology, New York University, New York

La Sindrome di Brugada è una malattia aritmogena ereditaria, descritta per la prima volta nel 1992¹. Tuttavia, sono ancora molte le questioni irrisolte in termini di gestione clinica e di stratificazione prognostica dei soggetti affetti.

Presentazione clinica

I sintomi della Sindrome di Brugada (SB) sono sincope o arresto cardiaco e generalmente insorgono a riposo o durante il sonno. Tuttavia la maggior parte degli individui affetti resta asintomatica. Infatti, studi recenti hanno dimostrato che, contrariamente a quanto ipotizzato in passato, solo il 10-15% dei soggetti affetti presenta un arresto cardiaco prima dei 60 anni di età².

I sintomi si presentano generalmente tra la terza e quarta decade, anche se sono stati riportati casi di esordio in età pediatrica³⁻⁵. Inoltre, nonostante sia una sindrome genetica con trasmissione autosomica dominante, le manifestazioni cliniche sono, per fattori ancora poco chiari, più frequenti nella popolazione maschile (rapporto maschi: femmine = 8:1)⁶.

Circa il 20% dei pazienti con SB sviluppa aritmie sopraventricolari^{7, 8}. La fibrillazione atriale è associata in una percentuale che va dal 10% al 20% dei casi. Nei pazienti con indicazione all'impianto di ICD (implantable cardioverter defibrillator), l'incidenza di aritmie atriali è stata stimata del 27% contro il 13% dei pazienti senza un'indicazione all'impianto di ICD, evidenziando un processo più avanzato della malattia nei pazienti con aritmie atriali⁹. Pertanto l'alta incidenza di aritmie sopraventricolari costituisce un fattore importante da considerare nella scelta e nella programmazione di un ICD.

L'incidenza della malattia è stimata nell'ordine di 5 ogni 10.000 abitanti¹⁰; i limiti della conoscenza sulla presentazione clinica, sulla fisiopatologia, e il fenomeno della penetranza incompleta (portatori silenti del difetto genetico) non ne per-

mettono tuttavia una quantificazione precisa². La SB è apparentemente più frequente (maggiore prevalenza o penetranza più elevata) nel Sud-Est asiatico e, in genere, nei paesi orientali.

Diagnosi

La diagnosi elettrocardiografica di SB si basa sulla presenza di sopraslivellamento del tratto ST ≥ 2 mm in almeno due derivazioni precordiali destre (V1-V3), associato a blocco di branca destra (BBD) completo o incompleto. Inizialmente sono state descritte diverse morfologie di sopraslivellamento del tratto ST (figura 1): tipo 1 o "a tenda", tipo 2 o "a sella" e tipo 3, con aspetto a tenda o a sella ma sopraslivellamento di entità inferiore, comunque ≥ 1 mm. È ormai consenso generale nella comunità scientifica che solo la morfologia di tipo 1 sia diagnostica per la malattia¹⁰ (figura 1). Questo pattern, se non presente in condizioni basali, può essere

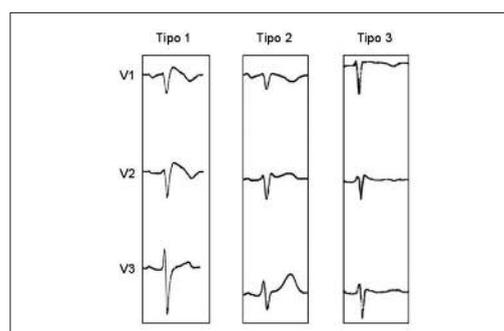


Figura 1 Alterazioni del tratto ST nelle derivazioni precordiali destre tipiche per Sindrome di Brugada. Il sopraslivellamento del tratto ST di tipo 1 è caratterizzato da un aspetto definito "a tenda" seguito da un'onda T negativa e sopraslivellamento ≥ 2 mm; il tipo 2 presenta una morfologia definita "a sella", è ≥ 2 mm ed è seguito da un'onda T positiva o bifasica. Il tipo 3 può presentare una morfologia "a tenda" o "a sella" ed ha un sopraslivellamento < 2 mm. Soltanto l'ECG con morfologia di tipo 1 (sia spontanea, sia resa manifesta da somministrazione di bloccanti del canale del sodio) è diagnostico per la malattia.

smascherato da un test provocativo con infusione di ajmalina (1 mg/Kg) o di flecainide (2 mg/Kg fino ad un massimo di 150 mg)¹⁰. Questo test è usato comunemente in clinica, ma è importante ricordare che la sua sensibilità diagnostica è inferiore al 100%². I pochi dati disponibili in pazienti con difetto genetico noto suggeriscono una sensibilità del 77%¹¹.

È stato inoltre dimostrato come nel singolo paziente il pattern elettrocardiografico possa subire cambiamenti nel tempo e questo giustifica l'utilizzo di un monitoraggio ECG Holter a 12 derivazioni per una più accurata valutazione diagnostica^{12, 13}.

Recentemente è stata valutata la possibilità di individuare un pattern diagnostico attraverso un monitoraggio post-prandiale dopo la consumazione di un pasto abbondante, che provoca un aumento naturale del tono vagale¹⁴.

Fin dalle prime descrizioni della malattia, alcuni autori hanno proposto che un ECG con derivazioni precordiali destre "alte" (uno spazio intercostale più in alto rispetto alla posizione normale) possa identificare un maggior numero di individui con pattern di tipo 1. Dati preliminari sembrerebbero suggerire prognosi simile ai pazienti con ECG di tipo 1 nelle derivazioni standard¹⁵. Tuttavia, la sensibilità e la specificità della diagnosi stabilita con tale metodica restano ancora da definire.

Inoltre, la maggior parte dei pazienti con SB presenta blocco di conduzione destro (BBD completo o incompleto). In alcuni casi, pazienti con SB presentano anche un intervallo PR prolungato. La presenza di un blocco AV di primo grado risulta essere più frequente nei pazienti con mutazioni del gene *SCN5A*¹⁶.

Basi genetiche

Il primo gene ad essere implicato nell'eziologia della SB è stato il gene *SCN5A*, che codifica per il canale ionico cardiaco per la corrente depolarizzante di sodio¹⁷. Anche se sono state riportate numerose mutazioni a carico di questo *SCN5A*, solo il 20% dei pazienti clinicamente affetti da SB presenta una di queste mutazioni. La caratterizzazione elettrofisiologica delle mutazioni su *SCN5A* associate alla patologia ha dimostrato che, nonostante i diversi meccanismi implicati, tutte causano come effetto finale una riduzione di corrente del sodio. Tra i meccanismi implica-

ti, quelli in grado di alterare le proprietà del canale del sodio sono: assenza di espressione, alterazione nel meccanismo voltaggio-dipendente di attivazione e inattivazione, riduzione nella velocità di recupero dall'inattivazione o attivazione accelerata successiva all'apertura del canale¹⁸⁻²². Un ulteriore meccanismo coinvolge la localizzazione della proteina a livello dei dischi intercalati, in quanto è stata descritta almeno una mutazione in grado di interferire nel legame tra il canale del sodio e ankirina G²³.

Anche i polimorfismi genetici a carico del gene *SCN5A* sembrano, in alcuni casi, rivestire un ruolo nell'eziopatogenesi della malattia. Se un comune polimorfismo, *H558R*, è presente, esso è in grado di recuperare il difetto di migrazione causato da questa mutazione²⁴. Un aplotipo di sei polimorfismi a livello del promotore del gene *SCN5A* è stato correlato a una riduzione di espressione della corrente del sodio²⁵.

Recentemente nuovi geni si sono aggiunti alla lista delle possibili cause di Sindrome di Brugada. Il canale del calcio è stato implicato con mutazioni sul gene *CACNA1C*, che codifica per la subunità principale (subunità alfa) del canale cardiaco di tipo L, e sul gene *CACNAB2*, che codifica per la subunità beta 2b dello stesso canale²⁶. I portatori di questi difetti genetici sembrano associare al tipico aspetto da Sindrome di Brugada, un intervallo QT corto. La caratterizzazione funzionale delle proteine ha dimostrato una riduzione della corrente di calcio.

Un altro gene, *GPD1-L*, che codifica per una proteina nota come simil-Glycerol-3-fosfato-deidrogenasi 1 è stato associato alla SB²⁷. Al momento, dati del nostro laboratorio riportano che mutazioni su questo gene sono presenti in meno dell'1% in un'ampia popolazione affetta da SB, senza evidenza di mutazioni a carico di *SCN5A* (Priori, dati non pubblicati). La funzione di questa proteina non è completamente nota, ma alcuni dati preliminari suggeriscono che possa controllare l'espressione dei canali del sodio a livello della membrana cellulare. La mutazione identificata nella prima descrizione si è rivelata in grado di ridurre l'espressione dei canali del sodio.

Inoltre, ultimamente, sono stati identificati ulteriori geni implicati nella SB: *KCNE3*, *SCN1B*, *HCN4* ed *SCN3B*²⁸⁻³¹. Sfortunatamente la frequenza del loro coinvolgimento causale nella malattia sembra essere bassa. Infatti muta-

zioni di questi geni sono state identificate in pochissime famiglie. Di conseguenza, data la bassa probabilità di identificare una mutazione, e d'altra parte, i costi molto elevati dello screening, tali geni non vengono analizzati di routine.

Il ruolo epidemiologico (prevalenza) dei nuovi geni implicati nella Sindrome di Brugada rimane da chiarire. Le informazioni disponibili non sono sufficienti per permettere una stratificazione prognostica o un approccio terapeutico basato sulle correlazioni genotipo-fenotipo nella malattia. Tuttavia l'analisi genetica ha un ruolo rilevante in quanto, se positiva, può confermare la diagnosi clinica, contribuisce ad identificare soggetti asintomatici di una famiglia affetta, che potrebbero essere a rischio futuro di sintomi, e a stabilire il rischio di trasmettere la mutazione alla progenie.

Eziopatogenesi

Lo studio dell'effetto elettrofisiologico delle mutazioni associate alla SB ha confermato come conseguenza finale una riduzione di corrente depolarizzante del sodio. Questo meccanismo è alla base delle ipotesi proposte per spiegare i meccanismi eziopatogenetici della malattia. Le due ipotesi principali riconoscono che il meccanismo finale alla base del soprasslivellamento del tratto ST sia dovuto alla presenza di gradienti di voltaggio tra epicardio ed endocardio, in grado di scatenare aritmie in seguito all'innescarsi di un meccanismo transmurale. Una delle ipotesi attribuisce il gradiente di voltaggio a un ritardo di conduzione nella parete epicardica del tratto di efflusso del ventricolo destro, con conseguente attivazione asincrona delle cellule subepicardiche e subendocardiche³².

La seconda ipotesi, invece, attribuisce la presenza del gradiente di voltaggio a una prematura ripolarizzazione del potenziale d'azione epicardico del ventricolo destro^{33,34}. Una riduzione della corrente del sodio durante la fase 1 del potenziale d'azione altera l'equilibrio tra forze depolarizzanti e ripolarizzanti delle cellule e crea una predominanza della corrente ripolarizzante Ito, con conseguente perdita dell'attivazione dei canali del calcio responsabili della fase di plateau. Dal momento che le cellule subendocardiche hanno una minore concentrazione di canali per la corrente Ito rispetto alle cellule subepicardiche, il gradiente

di voltaggio è determinato dalla diversa durata del potenziale d'azione tra queste due aree. Questo comporterebbe la formazione di una marcata dispersione transmurale della ripolarizzazione e della refrattarietà, responsabile di un periodo vulnerabile. Inoltre la propagazione del potenziale d'azione dalle regioni normali a quelle patologiche può generare una locale via di rieccitazione e lo sviluppo di un'extrastole ventricolare con breve intervallo di accoppiamento. Se questo fenomeno avviene durante la fase vulnerabile delle regioni epicardiche può instaurare un circuito di rientro e quindi un'aritmia ventricolare ripetitiva³³.

Alterazioni strutturali cardiache

La SB è stata considerata, nelle sue prime descrizioni, come un disordine puramente elettrico del cuore. I più recenti criteri diagnostici raccomandano, pertanto, l'esclusione di ogni anomalia strutturale cardiaca prima di poter raggiungere una diagnosi conclusiva per la malattia¹⁰. Tuttavia, la completa assenza di difetti cardiaci strutturali nella SB è stata oggetto di controversie nella comunità scientifica³⁵. Recentemente, Frustaci e Priori hanno dimostrato alterazioni strutturali in pazienti con diagnosi di SB associate a mutazioni del canale del sodio cardiaco³⁶. Inoltre nel cuore espantato di un paziente sottoposto a trapianto per la presenza di episodi incessanti di fibrillazione ventricolare, il tratto d'efflusso del ventricolo destro presentava fibrosi intramiocardica severa³⁷. Dal punto di vista clinico, sulla base di queste osservazioni, è ragionevole proporre che i pazienti con SB dovrebbero essere sottoposti a regolare follow up anche con test di imaging (ecocardiogramma, risonanza magnetica)³⁸.

Stratificazione prognostica e terapia

L'identificazione dei pazienti affetti da SB a rischio di arresto cardiaco e morte cardiaca improvvisa (MCI) rappresenta la problematica principale nell'ambito della gestione clinica della malattia. Infatti, l'unica scelta terapeutica efficace è costituita al momento dall'impianto di un ICD. L'impianto di un ICD in prevenzione secondaria (dopo un precedente arresto cardiaco) è già un'indicazione di classe I secondo le più recenti Linee Guida³⁹. Le evidenze scien-

tifiche attuali sono in accordo sul fatto che la presenza di un ECG diagnostico spontaneo associato ad un'anamnesi positiva per sincope identifichi i soggetti a rischio maggiore di MCI⁴⁰. In questi pazienti è, pertanto, giustificato l'impianto di ICD in prevenzione primaria.

Quando la diagnosi è stabilita solo dopo il test farmacologico o quando la diagnosi è fatta solo sull'identificazione di una mutazione genetica (portatori di mutazione non penetrante) il rischio di eventi cardiaci è significativamente più basso. Questi soggetti possono essere rassicurati con la sola indicazione a eseguire controlli regolari per monitorare il possibile sviluppo di un pattern spontaneo nel tempo.

Lo scenario più complicato per il clinico è rappresentato dai pazienti con un ECG spontaneo tipo I senza storia di sincope. Il rischio di eventi pericolosi per la vita al di sotto dei 60 anni in questi pazienti è intermedio tra il gruppo ad alto rischio e quello a basso rischio (figura 2). Studi recenti hanno mostrato come lo sviluppo di un ECG spontaneo tipo I sia un importante fattore prognostico per l'insorgenza di eventi aritmici^{12, 41}, correlando positivamente con l'inducibilità di aritmie ventricolari alla stimolazione elettrica programmata (SEP) e con le scariche appropriate dell'ICD.

Il ruolo della SEP nell'ambito della stratificazione prognostica nella SB è ancora controverso e argomento di acceso dibattito nella comunità scientifica^{42, 43}.

Inizialmente si era ritenuto che l'inducibilità di aritmie durante SEP fosse in grado di identificare pazienti ad elevato rischio aritmico⁴⁴. Studi successivi hanno dimostrato la scarsa riproducibilità dei risultati della SEP in pazienti con SB sia a breve⁴⁵, sia a medio termine⁴⁶. La scarsa riproducibilità della SEP è un elemento

che rende complessa e poco affidabile la quantificazione del suo ruolo predittivo.

Più recentemente altri studi clinici⁴⁷ ed i dati estrapolati dalle ultime metanalisi della letteratura^{48, 49} sembrano concordare sulla mancanza di potere predittivo della stimolazione elettrica programmata in questa malattia. Sulla base di tali evidenze le recenti Linee Guida ACC/AHA/ESC per la prevenzione della MCI hanno assegnato una classe IIb all'uso della SEP nella SB³⁹.

In considerazione delle problematiche associate alla stratificazione prognostica e alla disponibilità del solo impianto di ICD per la prevenzione della MCI in questa patologia, la ricerca si è orientata verso l'identificazione di farmaci antiaritmici efficaci.

L'approccio farmacologico per la malattia si è basato sul tentativo di ristabilire l'equilibrio tra le correnti ioniche cardiache che sarebbero responsabili del gradiente di voltaggio. Su queste basi, è proposto l'impiego della chinidina, bloccante non specifico della corrente Ito. L'effetto della chinidina è stato inizialmente esaminato in studi in vitro⁵⁰, in cui si è dimostrata la sua capacità di ridurre l'entità del sovrastivellamento del tratto ST.

La somministrazione di chinidina sembra avere un effetto positivo sulla prevenzione delle aritmie spontanee e inducibili^{51, 52}. Tuttavia, il successo del farmaco in questo studio è stato limitato dall'incidenza di effetti collaterali responsabili della sospensione della terapia nel 36% dei pazienti. Anche se non esiste al momento un'evidenza definitiva per includere la chinidina come terapia di routine, la chinidina può essere considerata come una terapia aggiuntiva per i pazienti a rischio più elevato e per ridurre il numero di shock dell'ICD nei pazienti con recidive multiple^{4, 5}.

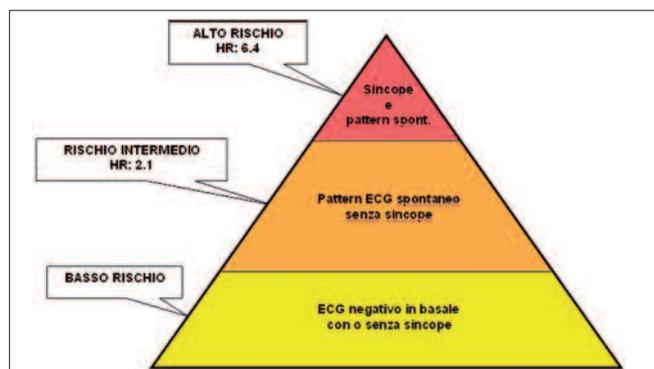


Figura 2 Stratificazione del rischio nella Sindrome di Brugada (modificato da Priori et Al *Circulation* 2002). Categorie di rischio nella Sindrome di Brugada secondo la presenza o assenza di ECG alterato spontaneamente, storia di sincope, o entrambi. L'Hazard Ratio (HR) quantifica il rischio di arresto cardiaco prima dei 60 anni di età usando la categoria di rischio più bassa (pazienti con diagnosi solo dopo test farmacologico) come punto di riferimento.

BIBLIOGRAFIA

1. BRUGADA P AND BRUGADA J: Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1391-1396
2. PRIORI SG, NAPOLITANO C, GASPARINI M et Al: Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome: A prospective evaluation of 52 families. *Circulation* 2000;102:2509-2515
3. PRIORI SG, NAPOLITANO C, GIORDANO U et Al: Brugada syndrome and sudden cardiac death in children. *Lancet* 2000;355:808-809
4. PROBST V, DENJOY I, MEREGALLI PG et Al: Clinical Aspects and Prognosis of Brugada Syndrome in Children. *Circulation* 2007;115:2042-2048
5. SUZUKI H, TORIGOE K, NUMATA O, AND YAZAKI S: Infant case with a malignant form of Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:1277-1280
6. MATSUI K, AKAHOSHI M, NAKASHIMA E et Al: The prevalence, incidence and prognostic value of the Brugada-type electrocardiogram: a population-based study of four decades. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:765-770
7. MORITA H, KUSANO-FUKUSHIMA K, NAGASE S et Al: Atrial fibrillation and atrial vulnerability in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2000;40:1437-1444
8. BORDACHAR P, REUTER S, GARRIGUE S et Al: Incidence, clinical implications and prognosis of atrial arrhythmias in Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2004;25:879-884
9. ROSSENBACKER T, CARROLL SJ, LIU H et Al: Novel pore mutation in SCN5A manifests as a spectrum of phenotypes ranging from atrial flutter, conduction disease, and Brugada syndrome to sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2004;1:610-615
10. ANTZELEVITCH C, BRUGADA P, BORGGREFE M et Al: Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005;111:659-670
11. MEREGALLI PG, RUIJTER JM, HOFMAN N et Al: Diagnostic value of flecainide testing in unmasking SCN5A-related Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:857-864
12. RICHTER S, SARKOZY A, VELTMANN C et Al: Variability of the Diagnostic ECG Pattern in an ICD Patient Population with Brugada Syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:69-75
13. ARIYARAJAH V, SMITH H, HODGE S, KHADEM A: Spontaneous alternans in Brugada ST-segment morphology within minutes. *J Electrocardiol* 2008;41(4):302-305
14. IKEDA T, ABE A, YUSU S et Al: The full stomach test as a novel diagnostic technique for identifying patients at risk of Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17(6):602-607
15. MIYAMOTO K, YOKOKAWA M, TANAKA K et Al: Diagnostic and prognostic value of a type 1 Brugada electrocardiogram at higher (third or second) V1 to V2 recording in men with Brugada syndrome. *Am J Cardiol* 2007;99:53-57
16. SMITS JP, ECKARDT L, PROBST V et Al: Genotype-phenotype relationship in Brugada syndrome: electrocardiographic features differentiate SCN5A-related patients from non-SCN5A-related patients. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:350-356
17. CHEN Q, KIRSCH GE, ZHANG D, BRUGADA R et Al: Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998;392:293-296
18. DUMAINE R, TOWBIN JA, BRUGADA P et Al: Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. *Circ Res* 1999;85:803-809
19. VELDKAMP MW, VISWANATHAN PC, BEZZINA C et Al: Two distinct congenital arrhythmias evoked by a multidysfunctional Na(+) channel. *Circ Res* 2000;86:E91-97
20. WANG DW, MAKITA N, KITABATAKE A et Al: Enhanced Na(+) channel intermediate inactivation in Brugada syndrome. *Circ Res* 2000;87:E37-43
21. RIVOLTA I, ABRIEL H, TATEYAMA M et Al: Inherited Brugada and long QT-3 syndrome mutations of a single residue of the cardiac sodium channel confer distinct channel and clinical phenotypes. *J Biol Chem* 2001;276:30623-30630
22. CLANCY CE, RUDY Y: Na(+) channel mutation that causes both Brugada and long-QT syndrome phenotypes: a simulation study of mechanism. *Circulation* 2002;105:1208-1213
23. MOHLER PJ, RIVOLTA I, NAPOLITANO C et Al: Nav1.5 E1053K mutation causing Brugada syndrome blocks binding to ankyrin-G and expression of Nav1.5 on the surface of cardiomyocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:17533-17538
24. POELZING S, FORLEO C, SAMODELL M et Al: SCN5A polymorphism restores trafficking of a Brugada syndrome mutation on a separate gene. *Circulation* 2006;114:368-376
25. BEZZINA CR, SHIMIZU W, YANG P et Al: Common sodium channel promoter haplotype in Asian subjects underlies variability in cardiac conduction. *Circulation* 2006;113:338-344
26. ANTZELEVITCH C, POLLEVICK GD, CORDEIRO JM et Al: Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation* 2007;115:442-449

27. LONDON B, SANYAL S, MICHALEC M et Al: A mutation in the glycerol-3-phosphate dehydrogenase-1-like gene (GPD1L) causes Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2006;3: Abstract
28. DELPÓN E, CORDEIRO JM, NÚÑEZ L et Al: Functional effects of KCNE3 mutation and its role in the development of Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008;1(3):209-218
29. WATANABE H, KOOPMANN, TT, LE SCOUARNEC S et Al: Sodium channel beta-1 subunit mutations associated with Brugada syndrome and cardiac conduction disease in humans. *J Clin Invest* 2008;118:2260-2268
30. UEDA K, HIRANO Y, HIGASHIUESATO Y, AIZAWA Y, HAYASHI T, INAGAKI N, TANA T, OHYA Y, TAKISHITA S, MURATANI H, HIRAOKA M, KIMURA A: Role of HCN4 channel in preventing ventricular arrhythmia. *J Hum Genet* 2009;54:115-121
31. HU D, BARAJAS-MARTINEZ H, BURASHNIKOV E et Al: A mutation in the beta 3 subunit of the cardiac sodium channel associated with Brugada ECG phenotype. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2(3):270-278
32. TUKKIE R, SOGAARD P, VLEUGELS J et Al: 2004. Delay in right ventricular activation contributes to Brugada syndrome. *Circulation* 2004;109: 1272-1277
33. ANTZELEVITCH C: The Brugada syndrome: ionic basis and arrhythmia mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:268-272
34. SHIMIZU W, AIBA T, KURITA T, AND KAMAKURA S: Paradoxical abbreviation of repolarization in epicardium of the right ventricular outflow tract during augmentation of Brugada-type ST segment elevation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:1418-1421
35. MARTINI B, NAVA A, THIENE G et Al: Ventricular fibrillation without apparent heart disease: description of six cases. *Am Heart J* 1989;118:1203-1209
36. FRUSTACI A, PRIORI SG, PIERONI M et Al: Cardiac histological substrate in patients with clinical phenotype of Brugada syndrome. *Circulation* 2005;112:3680-3687
37. CORONEL R, CASINI S, KOOPMANN TT et Al: Right ventricular fibrosis and conduction delay in a patient with clinical signs of Brugada syndrome: a combined electrophysiological, genetic, histopathologic, and computational study. *Circulation* 2005;112:2769-2777
38. PAPAVALSILIU T, WOLPERT C, FLUCHTER S et Al: Magnetic resonance imaging findings in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:1133-1138
39. ZIPES DP, CAMM AJ, BORGGREFE M et Al: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e247-346
40. PRIORI SG, NAPOLITANO C, GASPARINI M et Al: Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002;105:1342-1347
41. VELTMANN C, SCHIMPF R, ECHTERNACH C et Al: A prospective study on spontaneous fluctuations between diagnostic and non-diagnostic ECGs in Brugada syndrome: implications for correct phenotyping and risk stratification. *Eur Heart J* 2006;27(21):2544-2552
42. PRIORI SG, NAPOLITANO C: Should patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological testing? *Circulation* 2005;112:279-292
43. BRUGADA P, BRUGADA R, BRUGADA J: Should patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological testing? *Circulation* 2005;112: 279-292
44. BRUGADA P, BRUGADA R, MONT L et Al: Natural history of Brugada syndrome: the prognostic value of programmed electrical stimulation of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:455-457
45. ECKARDT L, KIRCHHOF, SCHULZE-BAHR E et Al: Electrophysiologic investigation in Brugada syndrome; yield of programmed ventricular stimulation at two ventricular sites with up to three premature beats. *Eur Heart J* 2002;23:1394-1401
46. GASPARINI M, PRIORI SG, MANTICA M et Al: Programmed electrical stimulation in Brugada syndrome: how reproducible are the results? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:880-887
47. ECKARDT L, PROBST V, SMITS JP et Al: Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation* 2005;111:257-263
48. GEHI AK, DUONG TD, METZ LD et Al: Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:577-583
49. PAUL M, GERSS J, SCHULZE-BAHR E, WICHTER T et Al: Role of programmed ventricular stimulation in patients with Brugada syndrome: a meta-analysis of worldwide published data. *Europace* 2007;9(9):707-710
50. YAN GX AND ANTZELEVITCH C: Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation* 1999;100:1660-1666
51. HERMIDA JS, DENJOY I, CLERC J et Al: Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1853-1860
52. BELHASSEN B, GLICK A AND VISKIN S: Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circulation* 2004;110:1731-1737

IL LOOP RECORDER IMPIANTABILE: APPLICAZIONI E LINEE GUIDA

Fabrizio Ammirati, Roberto Colaceci, Fabio Ferranti, Manuela Bocchino, Giuliano Pighini, Mariagrazia Romano

UOC Cardiologia, Ospedale G.B. Grassi – ASL-Ostia (Roma)

Il loop recorder impiantabile (LRI) è un registratore elettrocardiografico di dimensioni contenute (vol 6,5-8 mm; peso 12-17 g) che viene impiantato in sede toracica e sottocutanea in anestesia locale. Il dispositivo registra e cancella di continuo (loop) una traccia ECG per 36 mesi (grazie alla durata della batteria) con un'unica derivazione elettrocardiografica che cambia con l'orientamento della cassa del dispositivo su cui è presente il dipolo di registrazione. Il dispositivo permette la registrazione e la conservazione in memoria solida di alterazioni del ritmo della durata di qualche minuto prima, durante e dopo l'insorgenza del sintomo. Tali caratteristiche tecniche rendono il LRI particolarmente utile: in caso di perdita di coscienza o quando la collaborazione del paziente è scarsa; per registrare nel lungo periodo alterazioni del ritmo cardiaco che potrebbero sfuggire a registrazioni ECG di minore durata come l'ECG holter o il loop recorder esterno; per disturbi ricorrenti ma non frequenti (per esempio mensili, annuali); per registrare un'aritmia durante una palpitazione o una perdita di coscienza spontanea permettendo una diagnosi di certezza del meccanismo che sottende al disturbo e rendendo appropriate le scelte terapeutiche conseguenti; per escludere di fatto una genesi aritmica dei disturbi quando al sintomo non corrisponda un'alterazione del ritmo cardiaco.

Il loop recorder impiantabile permette due modalità di registrazione:

1. **automatica** – indipendentemente dai sintomi il dispositivo programmato con algoritmi diagnostici predefiniti è in grado di riconoscere e registrare alterazioni del ritmo cardiaco anche pauci- o asintomatiche. I loop recorder di ultima generazione sono forniti di algoritmi in grado di registrare automaticamente qualsiasi evento cardiaco significativo sia bradiaritmico (bradicardia, asistolia)

sia tachiaritmico (fibrillazione atriale e tachicardia ventricolare);

2. **manuale** – mediante un attivatore esterno il paziente o un eventuale testimone può attivare la registrazione dell'ECG, durante o subito dopo l'evento aritmico e/o la perdita di coscienza. In tal modo il dispositivo conserverà in memoria sia l'ECG antecedente di qualche minuto sia l'ECG successivo all'alterazione permettendo una stretta correlazione tra il sintomo ed eventuali alterazioni ECG.

I tracciati ECG registrati vengono poi analizzati mediante interrogazione con il programmatore di pacemaker durante controlli ambulatoriali programmati o effettuati in seguito al sintomo riferito dal paziente. Recentemente, mediante controllo a distanza, i dati registrati possono essere trasmessi per via telefonica ad un sito web dedicato. In tal modo il paziente non è obbligato ad effettuare controlli in ospedale e la diagnosi e le conseguenti decisioni terapeutiche possono essere più rapide.

Le caratteristiche suddette propongono il LRI come il "gold standard" diagnostico per i disturbi collegati ad alterazioni del ritmo cardiaco e, in particolare, per identificare la sincope di natura aritmica. Inoltre lo strumento è particolarmente utile per valutare il "burden" delle aritmie in pazienti in follow-up con terapia farmacologica anti-aritmica o dopo ablazione dell'aritmia.

Il loop recorder impiantabile nella diagnosi di sincope

In questo contesto clinico l'impianto di LRI è appropriato e utile in pazienti con perdita di coscienza inspiegata ricorrente ma non frequente in cui sia probabile registrare una recidiva sinopale entro i 3 anni di monitoraggio previsti dalla durata del dispositivo. La proba-

bilità di registrare una recidiva sincopale dipende essenzialmente dal numero di episodi di perdita di coscienza transitoria e dalla loro frequenza. L'età, il sesso, la risposta al tilt test, la gravità di presentazione clinica, la presenza o meno di cardiopatie strutturali non sono criteri utili a predire una recidiva sincopale. Alcuni autori hanno ricavato dalla popolazione dei loro studi tabelle che indicano la probabilità di recidiva di sincope in funzione del contesto clinico, dell'età e del numero di sincopi riferite in anamnesi. Appare comunque evidente che, in generale, più sono gli episodi sincopali in anamnesi, più alta è la probabilità di recidiva. Di seguito si riportano, a titolo esemplificativo, le condizioni in cui l'impianto di LRI ha una ragionevole probabilità di ottenere la diagnosi.

In pazienti con perdita di coscienza transitoria di sospetta natura sincopale con età < 40 anni¹, la probabilità di recidiva è:

- del 40% ad 1 anno e del 54% a 2 anni per 2-3 episodi sincopali;
- del 43% ad 1 anno e del 60% a 2 anni per 3-6 episodi sincopali.

In pazienti con sincope indeterminata e basso rischio (vedi linee guida ESC 2009)¹⁸ con età < 40 anni²⁻⁵ la probabilità di recidiva è:

- del 36,5% ad 1 anno e del 41,7% a 2 anni per 3 episodi sincopali;
- del 37% ad 1 anno e del 43,8% a 2 anni per 4-6 episodi sincopali;
- del 37,5% ad 1 anno e del 43,7% a 2 anni per 7-10 episodi sincopali.

In pazienti con sincope indeterminata e basso rischio (vedi linee guida ESC 2009)¹⁸ con età > 40 anni²⁻⁵ la probabilità di recidiva è:

- del 29% ad 1 anno e del 35,7% a 2 anni per 3 episodi sincopali negli ultimi due anni;
- del 43% ad 1 anno e del 50,8% a 2 anni per 4-6 episodi negli ultimi due anni;
- del 43,2% ad 1 anno e del 48,8% a 2 per 7-10 episodi negli ultimi 2 anni;
- del 85,6% ad 1 anno e del 98% a 2 anni per > 10 episodi negli ultimi 2 anni.

Risultati

Inizialmente il loop recorder è stato utilizzato quando la sincope rimaneva inspiegata al termine del percorso diagnostico convenzionale. In

generale nella sincope indeterminata una meta-analisi degli studi ha mostrato una correlazione tra ECG e sincope nel 35% dei casi con una prevalenza del 50% di asistolia/bradicardia e dell'11% di tachiaritmia, mentre nel 33% non si aveva alcuna alterazione del ritmo cardiaco. Quando impiantato in pazienti con sospetta sincope neuromediata la correlazione è stata del 21% con prevalente asistolia/bradicardia^{2-4, 6-9}.

Il loop recorder è stato utilizzato in svariati contesti clinici:

- nei pazienti con sincope e blocco di branca con studio elettrofisiologico negativo, dimostrando a 48 gg di media dall'impianto la correlazione tra sincope e blocco A-V parossistico nel 63-71% delle sincopi registrate nel 33-34% dei pazienti studiati^{4, 10};
- nei pazienti con cardiopatia strutturale con valutazione cardiologica negativa, identificando nel 50% dei casi come causa un blocco A-V parossistico o tachiaritmie^{3, 11, 12};
- nei pazienti senza cardiopatia strutturale, mostrando nel 47% dei casi una bradicardia/arresto sinusale²;
- nei pazienti con ipersensibilità del seno carotideo, per precisare meglio la componente cardioinibitoria a fini terapeutici;
- nei pazienti anziani con cadute a terra inspiegate, per stabilire la natura dell'evento¹³;
- nei pazienti con sospetta epilessia con trattamento inefficace o con epilessia certa, per studiare eventuali aritmie indotte da crisi epilettiche¹⁴;
- nei pazienti con depressione e frequenti episodi di perdita di coscienza, per escludere cause aritmiche¹²;
- nei pazienti pediatrici con cardiopatia strutturale e anomalie ECG, in cui è stata ottenuta una diagnosi nel 67% dei casi (33% bradicardia; 23% tachicardia; 43% assenza di aritmie)¹⁵.

In generale si può affermare che:

- i pazienti ultra 65enni hanno un'incidenza di sincope di 2,7 volte maggiore rispetto a pazienti con età inferiore a 65 anni (65% vs 32%) con una probabilità 3 volte maggiore di avere un'aritmia al momento della sincope (44% vs 20%) con un incremento delle bradiaritmie con il progredire dell'età¹⁶;
- la performance diagnostica dell'ILR è sostanzialmente simile quando il dispositivo è stato

- utilizzato sia al termine di tutti gli accertamenti per sincope inspiegata sia in fase precoce quando si sospettava una sincope neuromediata. La seconda strategia appare però più utile in termini di riduzione dei costi;
- in pazienti con malattia cardiaca strutturale il meccanismo della sincope spontanea è stato sia un blocco A-V parossistico sia una tachiaritmia;
 - il valore diagnostico è risultato simile sia in presenza (50%) sia in assenza (47%) di cardiopatia;
 - allo stato attuale, l'indicazione all'impianto dell'ILR è valutabile in circa il 28% nei pazienti con sincope inspiegata;
 - nei pazienti nei quali è stato possibile registrare 2 episodi sincopali spontanei, il meccanismo della sincope spontanea è risultato sostanzialmente lo stesso. Tali osservazioni hanno permesso di assumere come diagnostica la prima registrazione, rendendo più rapide le scelte terapeutiche conseguenti.

Recentemente è stata proposta una classificazione delle registrazioni elettrocardiografiche ottenute con l'ILR (tabella I)¹⁷ che aiuta a distinguere i diversi meccanismi di sincope facilitando le scelte terapeutiche. I tipi 1A-1B e 2 suggeriscono un'origine neuromediata della

sincope, il tipo 1C suggerisce una malattia del sistema di conduzione tipica degli attacchi di Adam Stokes, i tipi 4B-4C-4D indicano un'aritmia cardiaca primaria; negli altri tipi, non rilevandosi alcuna aritmia, si suppone che la sincope possa dipendere da una riduzione della pressione arteriosa.

La figura 1¹⁸ riporta una flow-chart applicativa delle recenti linee guida ESC sulla gestione della sincope. Come si evince dalla figura, il loop recorder svolge un ruolo centrale nella diagnosi della sincope dopo la valutazione iniziale e la stratificazione del rischio.

I pazienti a basso rischio identificati con un OESIL risk score < 2 (tabella II)¹⁹ possono impiantare direttamente il loop recorder quando la sincope è ricorrente e quando si sospetti una possibile causa aritmica, evitando in tal modo di procedere ad ulteriori accertamenti clinici. In alternativa il loop recorder può essere impiantato quando la sincope rimane inspiegata dopo aver effettuato tutti gli accertamenti clinici compresi i test di valutazione per la sincope neuromediata (massaggio del seno carotideo, tilt test ecc.).

I pazienti ad alto rischio identificabili con OESIL risk score ≥ 2 o con i criteri riportati in tabella III¹⁸ devono essere ricoverati e sottoposti

Tabella I Classificazione delle registrazioni ECG documentate dal LRI

Tipo 1. Asistolia – Pausa RR > 3 secondi

- (a) Tipo 1A Arresto sinusale
 - Progressiva bradicardia sinusale o iniziale tachicardia sinusale seguita da progressiva bradicardia sinusale fino all'arresto sinusale.
- (b) Tipo 1B Bradicardia sinusale seguita da blocco AV
 - Progressiva bradicardia sinusale seguita da blocco AV (e pausa/e ventricolare/i) con concomitante riduzione della frequenza cardiaca.
- (c) Tipo 1C Blocco AV
 - Insorgenza improvvisa di blocco AV (e pausa/e ventricolare/i) con concomitante incremento della frequenza cardiaca.

Tipo 2. Bradicardia – Riduzione della frequenza cardiaca > 30% o < 40 bpm per > 10 secondi

- (a) Tipo 2A Riduzione della frequenza cardiaca > 30%
- (b) Tipo 2B Frequenza cardiaca < 40 bpm per > 10 secondi

Tipo 3. Nessuna o minime variazioni del ritmo cardiaco – Variazioni della frequenza cardiaca < 30% e frequenza cardiaca > 40 bpm

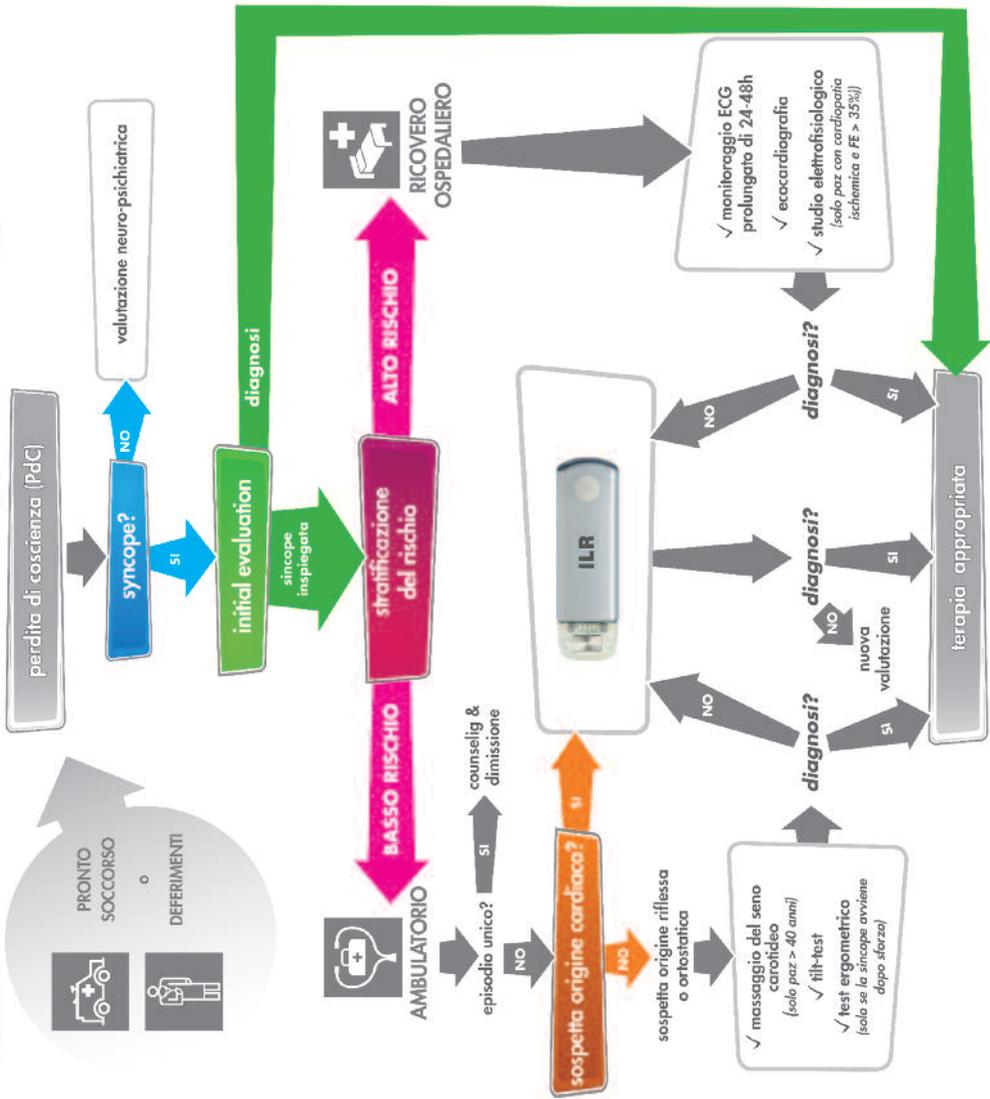
- (a) Tipo 3A No variazioni o variazioni < 10% della frequenza cardiaca
- (b) Tipo 3B Incremento della frequenza cardiaca > 10% ma < 30% > 40 bpm

Tipo 4. Tachicardia

- (a) Tipo 4A Tachicardia sinusale progressiva
- (b) Tipo 4B Fibrillazione atriale
- (c) Tipo 4C Tachicardia sopraventricolare (eccetto tachicardia sinusale)
- (d) Tipo 4D Tachicardia ventricolare

Percorso Pratico per la Diagnosi della SINCOPE

Proposta di F.Ammirati
 sulla base delle Linee Guida ESC 2009
 F. Ammirati - Primario di Cardiologia,
 Ospedale G.B.Grassi - Ostia (RM), Italia



VALUTAZIONE BASATA sulla DEFINIZIONE di SINCOPE

cosa fare? → **SE LO RISPOSTA è SOSPETTA SI** → **sospetta sincope**

La PdC è ...

- completa?
- transitorio, di breve durata?
- a rapida insorgenza?
- con recupero spontaneo, completo e immediato?
- con perdita del tono posturale?
- non dovuta a cause traumatiche?

VALUTAZIONE INIZIALE

4 TEST BASE

- anamnesi
- esame obiettivo
- misura della pressione in clinico ed ortostatico
- ECG standard in 12 derivazioni

stratificazione del rischio

RISK SCORES

OSL RISK SCORE mortalità ad 1 anno

- anomalie nell'ECG (+1)
- storia clinica di malattie cardiovascolari (+1)
- mancanza di predatori (+1)
- età > 65 anni (+1)

se > 2 punteggi ALTO rischio
 se < 2 punteggi BASSA rischio

EGSYS RISK SCORE mortalità a 2 anni

- Palpitazioni pre-sincope (+4)
- cardiopatico e/o ECG patologico (+3)
- sincope durante sforzo (+3)
- sincope da supino (+2)
- predatori, autonomici (+1)
- fattori precipitanti (+1)

se > 9 punteggi ALTO rischio
 se < 3 punteggi BASSA rischio

sospetta origine cardiaca?

VALUTAZIONE delle CATEGORIE CLINICHE

SE ALMENO 1 risposta è **SI** → **sospetta origine cardiaca**

- ECG anormale nella morfologia e/o con presenza di aritmie anche semplici?
- familiarità per morte improvvisa?
- cardiopatia strutturale già nota?
- sincope durante sforzo in posizione supina?
- sincope preceduta da palpitazioni?

VALIDARE la possibilità di una ECGCARDIOGRAMMA

NOTE:

- ILR è sempre indicato, tranne per sincope molto frequenti (>1 per settimana), nel qual caso possono essere presi in considerazione altri sistemi di monitoraggio ECG prolungato
- In questo flow-chart sono stati considerati i test con Classe di raccomandazione Guidelines for the Diagnosis and Management of Syncope, European Society of Cardiology, A. Moya et al. Eur Heart J 2009 Nov; 30:2893-2537

Figura 1 Flow-chart applicativa derivata dalle linee guida ESC 2009.

Tabella II OESIL risk score

- ECG anormale = 1 punto
- Anamnesi positiva per malattie cardiovascolari (compresa ipertensione) = 1 punto
- Sincope senza prodromi = 1 punto
- Età > 65 anni = 1 punto

Score ≥ 2 indica una prognosi ad alto rischio di mortalità ad un anno

Tabella III Criteri di alto rischio a breve termine che richiedono ricovero immediato o valutazione intensiva secondo le linee guida sulla sincope della Società Europea di Cardiologia²

- Situazioni in cui vi è una chiara indicazione ad impianto di defibrillatore (ICD) o pacemaker (in base alle raccomandazioni delle linee guida correnti su ICD e pacemaker), indipendentemente dalla natura della sincope
- Grave cardiopatia strutturale o coronaria (scompenso cardiaco o bassa frazione di eiezione o infarto miocardio pregresso)
- Segni clinici o elettrocardiografici che suggeriscono una sincope aritmica
 1. Sincope durante sforzo o in posizione supina
 2. Sincope preceduta da palpitazioni
 3. Familiarità per morte improvvisa
 4. Tachicardia ventricolare non sostenuta
 5. Blocco di branca (durata del QRS $\geq 0,12$ sec)
 6. Bradicardia sinusale inadeguata $8 < 50$ bpm⁹ o blocchi senoatriali in assenza di farmaci cronotropi negativi o allenamento fisico
 7. Complessi QRS pre-eccitati
 8. Intervallo QT prolungato o corto
 9. Quadro a tipo blocco di branca destro (BBD) con soprasslivellamento di ST nelle derivazioni V1-V3 (sindrome di Brugada)
 10. Onde T negative nelle derivazioni precordiali destre, onde epsilon e potenziali tardivi suggestivi di displasia aritmogena del ventricolo destro
- Importanti comorbilità (anemia severa, disturbi elettrolitici)

Modificata da linee guida ESC 2009¹⁸.

ad accertamenti utili ad identificare una possibile sincope aritmica (monitoraggio ECG intraospedaliero prolungato, studio elettrofisiologico in caso di sincope in presenza di cardiopatia ischemica e FE > 35%, ecocardiogramma per valutazione della FE). I pazienti con disfunzione severa del ventricolo sinistro e FE < 35% sono direttamente eleggibili ad impianto profilattico di un defibrillatore secondo le linee guida

ESC 2008²⁰. In caso di mancata diagnosi della natura della sincope i pazienti con FE > 35% devono essere dimessi con impianto di LRI in quanto, pur non avendo ottenuto una diagnosi, il sospetto di sincope aritmica rimane elevato. Nelle tabelle IV-V vengono riportate in sintesi le indicazioni ad impianto di ILR e l'interpretazione dei risultati ottenuti con le registrazioni secondo le linee guida ESC 2009¹⁸.

Tabella IV Raccomandazioni – Indicazioni ad impianto di ILR**ILR**

Classe I. ILR è indicato:

- in una fase precoce dopo la valutazione iniziale, nei pazienti con sincopi recidivanti e di origine incerta che hanno assenza di criteri di alto rischio e buona probabilità di recidiva sincope entro il tempo di funzionamento della batteria del dispositivo (*livello di evidenza A*);
- in pazienti ad alto rischio nei quali una valutazione completa non ha dimostrato la causa della sincope o non ha portato ad un trattamento specifico (*livello di evidenza B*).

Classe II A. ILR può essere indicato:

- per valutare il ruolo della bradicardia al fine di intraprendere la stimolazione cardiaca in pazienti con sincopi neuromediate certe o sospette frequenti o imprevedibili (a rischio di trauma) (*livello di evidenza B*);
- nei pazienti con perdita di coscienza transitoria (PdCT) di incerta origine sincope, al fine di escludere con sicurezza una genesi aritmica (*livello di evidenza C*).

Modificata da linee guida ESC 2009¹⁸.

Tabella V Raccomandazioni – Interpretazione dei risultati

Classe I

- Il reperto ECG fornito da ILR è diagnostico quando:
 1. è dimostrata una correlazione tra sincope e aritmia (bradi o tachiaritmia) (*livello di evidenza B*);
 2. in assenza di tale correlazione, è documentata una pausa ventricolare > 3 s o periodi di blocco AV Mobitz II o III (con possibile eccezione dei giovani atleti allenati o durante il sonno o in terapia bradicardizzante), oppure tachicardia sopraventricolare o ventricolare rapida (≥ 160 bpm per > 32 battiti) (*livello di evidenza C*);
- Il reperto ECG fornito da ILR permette di escludere una causa aritmica quando non vi è correlazione tra sincope e variazioni del ritmo cardiaco (*livello di evidenza B*).

Classe III. Il reperto ECG fornito da ILR non è diagnostico ed il monitoraggio dovrebbe essere continuato in caso di:

- pre-sincope senza i criteri diagnostici ECG sopra elencati (*livello di evidenza C*);
- aritmie asintomatiche senza i criteri diagnostici ECG sopra elencati (*livello di evidenza C*);
- bradicardia sinusale (in assenza di sincope) (*livello di evidenza C*).

Modificata da linee guida ESC 2009¹⁸.

Il loop recorder in altri contesti clinici

Le **palpitazioni** rappresentano un sintomo molto diffuso e possono corrispondere ad aritmie sopraventricolari o a semplice tachicardia sinusale quando associate a cause extracardiache quali ansia, disturbi psichiatrici, ipertiroidismo, febbre, anemia ecc.

In questo contesto l'impianto di LRI è indicato solo quando le palpitazioni sono ricorrenti e non frequenti (meno di 1 episodio al mese) associate a instabilità emodinamica quando tutti gli altri test sono stati inconcludenti. Lo studio RUP²¹, che ha studiato pazienti affetti da palpitazioni rare (meno di 1 episodio al mese) e con durata prolungata (> 1 minuto), ha dimostrato un maggiore potere diagnostico dell'ILR rispetto a sistemi di monitoraggio di durata minore (63% vs 21%) e un'indubbia utilità nelle scelte terapeutiche

guidate dalla diagnosi. Dunque il LRI, secondo l'EHRA Position Paper²², ha comunque un'indicazione di classe IIA e risulta diagnostico quando è rilevata una correlazione tra palpitazioni e alterazioni del ritmo all'ECG (tabella VI).

Risultati iniziali, ma non conclusivi sono riportati in letteratura in merito alla gestione della fibrillazione atriale, dell'infarto miocardico pregresso e delle cardiomiopatie ereditarie.

I loop recorder sono stati impiantati nella **fibrillazione atriale** per studiare i meccanismi di innesco dell'aritmia, per documentare l'efficacia del trattamento antiaritmico farmacologico o ablativo e rilevare l'eventuale persistenza di recidive di fibrillazione atriale soprattutto se asintomatiche. Ciò è possibile con le nuove generazioni di loop recorder che permettono una più affidabile identificazione dell'aritmia mediante algoritmi basati

Tabella VI Raccomandazioni – Indicazioni LRI nei pazienti con palpitazioni

Raccomandazioni – Indicazioni LRI nei pazienti con palpitazioni

Classe IIA

LRI potrebbe essere indicato in casi selezionati, nei pazienti con palpitazioni rare e presentazione clinica severa, quando il monitoraggio con il LRE e altri sistemi di monitoraggio ECG non sono stati diagnostici (*livello di evidenza B*).

Raccomandazioni – Interpretazione dei risultati LRI nei pazienti con palpitazioni

Classe I

- I reperti elettrocardiografici LRI sono considerati diagnostici quando è registrata una correlazione tra palpitazioni e aritmia (*livello di evidenza B*).
- I reperti elettrocardiografici LRI escludono una causa aritmica quando non c'è alcuna correlazione tra palpitazioni e variazione del ritmo (*livello di evidenza B*).

Classe II

Il risultato di aritmie asintomatiche rimane incerto.

Modificata da EHRA Position Paper²².

sull'irregolarità del ciclo R-R e una più corretta valutazione del burden dell'aritmia. È stato dimostrato infatti che la fibrillazione atriale di durata >24 h è associata in maniera indipendente al rischio embolico. Questo risulta molto importante per valutare la prosecuzione o la sospensione della terapia anti-coagulante²³⁻²⁴.

L'LRI nella **stratificazione del rischio dell'infarto miocardico** è stato utilizzato nello studio CARISMA²⁵ che ha arruolato pazienti dopo infarto acuto del miocardio con FE ≤45%. Nell'86% dei pazienti è stata registrata una bradi e/o tachiaritmia, nel 27% dei casi una FA di recente insorgenza, nel 13% una TV non sostenuta, nel 10% un blocco A-V di alto grado >8 sec, nel 7% una bradicardia sinusale e nel 5% un arresto sinusale, nel 3% una tachicardia ventricolare, nel 3% una fibrillazione ventricolare. Tale studio ha dimostrato che

il loop recorder è utile nell'identificare i pazienti da sottoporre ad impianto di PM e ICD nel post-infarto.

Per quanto riguarda l'utilizzo dell'LRI nelle **cardiomiopatie ereditarie** (sindrome di Brugada, QT lungo o breve, cardiomiopatia ipertrofica, displasia del ventricolo destro) il loop recorder potrebbe avere un ruolo nella stratificazione del rischio e nell'identificare il meccanismo di innesco della sincope prima di impianto di ICD, alla luce di alcuni studi che sembrano dimostrare che la sincope in questi contesti clinici può non essere necessariamente dovuta ad aritmie letali ma avere un meccanismo neuromediato. I dati rispetto a questa ipotesi non sono comunque consolidati²⁶⁻²⁷.

Ringraziamenti: Ing. Valentina Vanara (Medtronic Italia S.p.A.) – Sara Napoleone (Segreteria Prof. Fabrizio Ammirati)

BIBLIOGRAFIA

1. SHELDON R, ROSE S: Components of clinical trials for vasovagal syncope. *Europace* 2001;3: 233-240
2. MOYA A, BRIGNOLE M, MENOZZI C, GARCIA-CIVERA R, TOGNARINI S, MONT L et Al: Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt positive syncope. *Circulation* 2001;104:1261-1267
3. MENOZZI C, BRIGNOLE M, GARCIA-CIVERA R, MOYA A, BOTTO G, TERCEDOR L et Al: Mechanism of syncope in patients with heart disease and negative electrophysiologic test. *Circulation* 2002;105:2741-2745
4. BRIGNOLE M, MENOZZI C, MOYA A, GARCIA-CIVERA R, MONT L, ALVAREZ M et Al: The mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiologic test. *Circulation* 2001;104:2045-2050
5. BRIGNOLE M, SUTTON R, MENOZZI C, MOYA A, WIELING W, ANDRESEN D et Al: Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope. *Eur Heart J* 2006;27:1085-1092
6. KRAHN AD, KLEIN GJ, YEE R, TAKLE-NEWHOUSE T, NORRIS C: Use of an extended monitoring strategy in patients with problematic syncope. Reveal Investigators. *Circulation* 1999;99:406-410
7. NIEROP P, VAN MECHELEN R, ELSACKER A, LUIJTEN RH, ELHENDY A: Heart rhythm during syncope and presyncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1532-1538
8. BOERSMA L, MONT L, SIONIS A, GARCIA E, BRUGADA J: Value of implantable loop recorder for the management of patients with unexplained syncope. *Europace* 2004;6:70-76
9. LOMBARDI F, CALOSSO E, MASCIOLI G, MARANGONI E, DONATO A, ROSSI S et Al: Utility of implantable loop recorder (Reveal Plus) in the diagnosis of unexplained syncope. *Europace* 2005;7:19-24
10. MOYA A, GARCIA-CIVERA R, BRUGADA J, CROCI F, MENOZZI C, AMMIRATI F et Al: The management of syncope in patients with bundle branch block: a multi-center, prospective observational study (in press)
11. SOLANO A, MENOZZI C, MAGGI R, DONATEO P, BOTTONI N, LOLLI G et Al: Incidence, diagnostic yield and safety of the implantable loop-recorder to detect the mechanism of syncope in patients with and without structural heart disease. *Eur Heart J* 2004; 25:1116-1119
12. PEZAWAS T, STIX G, KASTNER J, SCHNEIDER B, WOLZT M, SCHMIDINGER H: Implantable loop recorder in unexplained syncope: classification, mechanism, transient loss of consciousness and role of major depressive disorder in patients with and without structural heart disease. *Heart* 2008;94:17-24
13. ARMSTRONG L, LAWSON J, KAMPER A, NEWTON J, KENNY RA: The use of implantable loop

- recorder in the investigation of unexplained syncope in older people. *Age Ageing* 2003;32:185-188
14. ZAIDI A, CLOUGH P, COOPER P, SCHEEPERS B, FITZPATRICK AP: Misdiagnosis of epilepsy: many seizure-like attacks have a cardiovascular cause. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:181-184
 15. FRANGINI P, CECCHIN F, JORDAO L, MARTUSCELLO M, ALEXANDER M, TRIEDMAN J et Al: How revealing are insertable loop recorders in pediatrics? *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:338-343
 16. MAGGI R, MENOZZI C, BRIGNOLE M, PODOLEANU C, IORI M, SUTTON R et Al: Cardioinhibitory carotid sinus hypersensitivity predicts an asystolic mechanism of spontaneous neurally mediated syncope. *Europace* 2007;9:563-567
 17. BRIGNOLE M, MOYA A, MENOZZI C, GARCIA-CIVERA R, SUTTON R: Proposed electrocardiographic classification of spontaneous syncope documented by an Implantable Loop Recorder. *Europace* 2005;7:14-18
 18. MOYA A, SUTTON R, AMMIRATI F, BLANC JJ, BRIGNOLE M, DAHM J: ESC guidelines on syncope. *Eur Heart J* 2009 Nov 30;(21):2631-2671
 19. COLIVICCHI F, AMMIRATI F, MELINA D et Al: Development and prospective validation of a risk stratification system for patients with syncope in the emergency department: the OESIL Risk Score. *EHJ* 2003,(24)811-819
 20. TASK FORCE MEMBERS: DICKSTEIN K, COHEN-SOLAL A, FILIPPATOS G et Al: Acute and Chronic Heart Failure (Diagnosis and Treatment). *Eur Heart J* 2008;29: 2388-2442
 21. GIADA F, GULIZIA M, FRANCESE M, CROCI F, SANTANGELO L, SANTOMAURO M et Al: Recurrent unexplained palpitations (RUP) study: comparison of implantable loop recorder versus conventional diagnostic strategy. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1951-1956
 22. Task Force members: BRIGNOLE M, VARDAS P, HOFFMAN E, HUIKURI H, MOYA A, RICCI R, SULKE N, WIELING W: Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace* 2009;11:671-687
 23. CAPUCCI A, SANTINI M, PADELETTI L, GULIZIA M, BOTTO G, BORIANI G et Al: Monitored atrial fibrillation duration predicts arterial embolic events in patients suffering from bradycardia and atrial fibrillation implanted with antitachycardia pacemakers. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1913-1920
 24. BOTTO GL, PADELETTI L, SANTINI M, CAPUCCI A, GULIZIA M, ZOLEZZI F et Al: Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: crucial implications for the risk of thromboembolic events. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20: 241-248
 25. HUIKURI HV, RAATIKAINEN MJP, MOERCH-JOERGENSEN R, HARTIKAINEN J, VIRTANEN V, BOLAND J et Al: for the Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification after Acute Myocardial Infarction (CARISMA) study group. Prediction of fatal or near fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. Results of the Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification after Acute Myocardial Infarction (CARISMA) Study. *Eur Heart J* 2009; advance access publication 20 January 2009 doi: 10.1093/eurheartj/ehn 537
 26. PAUL M, GERSS J, SCHULZE-BAHR E, WICHTER T, VAHLHAUS C, WILDE AA et Al: Role of programmed ventricular stimulation in patients with Brugada syndrome: a meta-analysis of worldwide published data. *Eur Heart J* 2007;28: 2126-2133
 27. SAUER A, MOSS A, McNITT S, PETERSON DR, ZAREBA W, ROBINSON JL et Al: Long QT syndrome in Adults. *J Am Coll Cardiol* 2007;49: 329-337

DIAGNOSI DI SINCOPE INSPIEGATA: CASO CLINICO

Maria Rita Vecchi

Dipartimento Cardiovascolare "A. De Gasperis", Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda-Milano

La paziente PC, di anni 28, presentava in anamnesi un ipotiroidismo in terapia sostitutiva e un'iperprolattinemia in terapia.

Dal 2008, 3 episodi sincopali senza prodromi, associati a convulsioni e incontinenza sfinterica. Eseguita visita neurologica, EEG e RMN cerebrale normali.

ECG, Holter delle 24 ore ed ecocardiogramma normali.

Eseguito Tilting test con potenziamento con

nitrito sl, negativo per sincope neuromediata. Nel Luglio 2009, è stato impiantato loop recorder interno.

Nell'Ottobre 2009 recidiva sincopale: all'interrogazione del registratore, evidenza in concomitanza alla sincope, di due pause asistoliche rispettivamente di 5.5 e di 10 sec.

Pertanto la paziente è stata sottoposta ad impianto di pacemaker bicamerale.

MONITORAGGIO DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE: CASO CLINICO

Gaetano Senatore, Claudia Amellone, Marco Giuggia, Giuseppe Trapani, Benedetta Giordano, Barbara Indino*, Lara Belgini*

SC Cardiologia, Presidio Ospedaliero di Ciriè, Ciriè (TO);

*Medtronic Italia, Milano

Introduzione

La fibrillazione atriale (FA) rappresenta l'aritmia di più frequente riscontro nella pratica clinica¹, con un'incidenza e una prevalenza in aumento a causa dell'invecchiamento della popolazione generale².

L'impatto di questa aritmia è di assoluta rilevanza in termini di sanità pubblica poiché i pazienti affetti spesso richiedono ricoveri ospedalieri anche frequenti, per essere sottoposti a procedure terapeutiche quali l'ottimizzazione della terapia farmacologica o l'esecuzione di cardioversioni elettriche³.

Gli eventi embolici, in particolare gli ictus ischemici, che rappresentano la più seria complicazione della FA, implicano a loro volta un grande costo sociale per la disabilità che ne può conseguire anche a lungo termine^{4,5}.

Inoltre la FA rappresenta un fattore di mortalità indipendente come dimostrato in letteratura^{6,7}.

Le terapie farmacologiche atte a prevenire le recidive di FA si basano sull'utilizzo di farmaci antiaritmici, che in generale presentano modesta efficacia e non sono scevri da effetti collaterali anche rilevanti⁸⁻¹¹. Infine la terapia anticoagulante, che ha dimostrato di avere un ruolo di primissimo piano nell'esito del trattamento farmacologico dei pazienti con tale aritmia¹², comporta un rilevante aumento delle complicanze emorragiche, e la decisione di sospendere o proseguire tale terapia dovrebbe potersi basare su dati inequivocabili.

Su questo scenario si inserisce l'ablazione transcateretere (ATC) della fibrillazione atriale, che rappresenta una strategia innovativa di trattamento di questa patologia, basata sull'isolamento elettrico delle vene polmonari, con esclusione dei trigger aritmici presenti, e sulla creazione di lesioni lineari in atrio sinistro con conseguente modifica del substrato.

Le attuali linee guida indicano in classe I (livello di evidenza B) il ricorso ad ATC in pazienti non anziani con FA parossistica o persistente, recidivante, refrattaria a terapia farmacologica, responsabile di sintomi rilevanti¹³.

Quando si desidera valutare l'efficacia di una terapia è necessario standardizzare i metodi di follow up; per quando riguarda l'ATC di FA i vari studi condotti hanno viceversa utilizzato sistemi completamente differenti per la diagnosi delle recidive, andando dalla semplice analisi dei sintomi alla valutazione strumentale di complessità crescente, ma ad oggi non è stato affatto standardizzato un metodo univoco, chiaro ed efficace di follow up.

Follow up di pazienti con fibrillazione atriale

Il paziente con FA, trattato con CVE, posto in terapia antiaritmica o sottoposto infine ad ATC, può presentare recidive anche difficili da diagnosticare. Infatti, come ampiamente dimostrato, i sintomi possono essere assenti anche in presenza di episodi di FA di lunga durata. Le scelte terapeutiche, in particolare per quanto riguarda la terapia antiaritmica e anticoagulante, non devono quindi in alcun modo essere fatte sulla base dei sintomi lamentati dal paziente.

La registrazione ECG periodica o in caso di sintomi, l'ECG Holter 24 ore e il monitoraggio ECG transtelefonico rappresentano diversi metodi con sensibilità crescente nella diagnosi delle recidive.

Nella nostra esperienza¹⁴ le percentuali di successo dell'ATC di FA sono risultate nettamente migliori, in termini di libertà da recidive, quando analizzate con ECG periodici e Holter 24 ore seriali rispetto alla trasmissione quotidiana di ECG per via transtelefonica nello stesso gruppo di pazienti (86% vs 72% di libertà

da recidive a 3 mesi di follow up). La recente disponibilità di un dispositivo di monitoraggio ECG continuo impiantabile sottocutaneo con algoritmi per l'identificazione di FA (Reveal XT Medtronic, inc.) ha colmato il "vuoto" tra il vero ritmo cardiaco del paziente e la nostra capacità di diagnosticarlo con precisione. Il loop recorder rappresenta quindi certamente il gold standard nel monitoraggio del ritmo cardiaco in pazienti con episodi di FA, in particolare in quelli sottoposti ad ATC¹⁵ (figura 1).

Modello organizzativo di follow up

Sulla base delle precedenti considerazioni, il nostro Centro ha adottato una politica di ricerca precisa delle recidive nei pazienti sottoposti ad ATC di FA, per ottimizzare la gestione del singolo e ottenere dati certi circa l'efficacia della procedura.

In ogni paziente sottoposto ad ATC di FA il loop recorder Reveal XT è stato impiantato, dopo mappaggio per la ricerca della posizione con i migliori segnali ECG, al momento della procedura ablativa. Dopo i primi due mesi di "stabilizzazione" post-procedura, sono iniziati i follow up periodici: inizialmente i pazienti sono stati seguiti ambulatorialmente ogni tre mesi, mentre un secondo gruppo è stato dotato di sistema CareLink per il controllo remoto del dispositivo, con trasmissione programmata mensilmente.

Circa 113 pazienti (67M, età media 62.6 ± 12.1 , range 39-81) sono attualmente in follow up presso il nostro Centro con sistema di monitoraggio ECG continuo (f.u. medio 15 ± 3 mesi).

Le informazioni ottenute con il loop recorder sono state utili per:

- analisi dell'efficacia della procedura;
- controllo della frequenza cardiaca;
- gestione della terapia antiaritmica;
- programmazione delle cardioversioni elettriche;
- gestione dei sintomi;
- sospensione dell'anticoagulazione.

Efficacia della procedura

I pazienti della nostra casistica hanno mostrato i seguenti dati di recidive (figura 2):

- 61% ritmo sinusale stabile;
- 12% fibrillazione atriale di durata massima 12 ore;
- 27% fibrillazione atriale con episodi di durata oltre le 24 ore.

È necessario sottolineare che il 78% dei pazienti nel gruppo con episodi di FA > 24 ore è risultato completamente asintomatico anche durante la recidiva aritmica, a conferma dell'insufficiente valore dei sintomi per guidare le scelte terapeutiche. Utilizzando metodi di follow up più convenzionali, quali esecuzione di ECG pe-

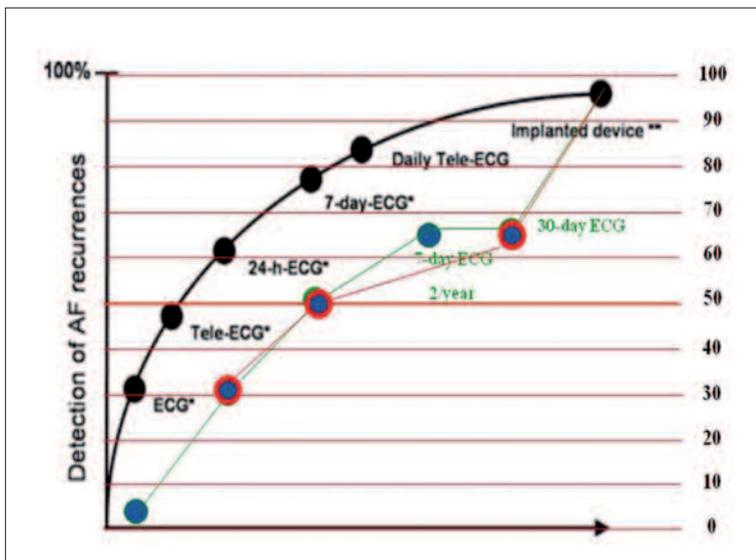


Figura 1 Curva teorica (in nero) e curva reale (in chiaro) derivata da studi clinici della sensibilità di individuare recidive di FA da parte dei diversi sistemi di monitoraggio. Modificata da Arya et Al¹⁵.

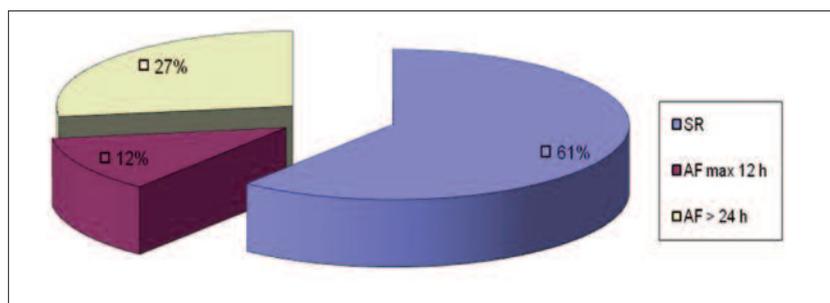


Figura 2 Percentuali di mantenimento di ritmo sinusale e recidive di fibrillazione atriale (SR = ritmo sinusale, AF = fibrillazione atriale).

riodico ed ECG Holter mensile, gli stessi pazienti hanno mostrato dati migliori in termini di efficacia, con il 72% di ritmo sinusale stabile e solo il 18% con episodi oltre 24 ore, del tutto in linea con altre casistiche riportate in letteratura, ottenute con analoghi sistemi di follow up.

Casi clinici

1) CONTROLLO DELLA FREQUENZA CARDIACA Paziente donna di 61 anni, con FA persistente in cardiopatia ipertensiva, refrattaria a terapia farmacologica, sottoposta ad ATC di FA. Al momento della dimissione la paziente presentava ancora FA ad elevata risposta ventricolare, con una frequenza cardiaca media di 100 bpm, pertanto veniva messa in terapia con beta-bloccanti (metoprololo 50 mg × 2), con buon controllo, in attesa di successiva cardioversione elettrica program-

mata a due mesi dalla procedura. Dopo circa un mese la paziente ha contattato il nostro Centro lamentando fasi di intensa astenia. È stata quindi effettuata una trasmissione dei dati del dispositivo tramite sistema di monitoraggio remoto e in corrispondenza dei sintomi è stato registrato un tracciato, con evidenza di FA a bassa risposta ventricolare (figura 3). È stata quindi ridotta la posologia del beta-bloccante, con miglioramento della sintomatologia. La paziente ha potuto risolvere rapidamente la sua problematica direttamente dal domicilio, con risparmio di tempo e risorse. I successivi controlli hanno mostrato FA con frequenza cardiaca media di 70/min e la paziente è stata successivamente cardiovertita a ritmo sinusale come previsto.

2) GESTIONE DELLA TERAPIA ANTIARITMICA Paziente uomo di 66 anni, con FA refrattaria a profilas-

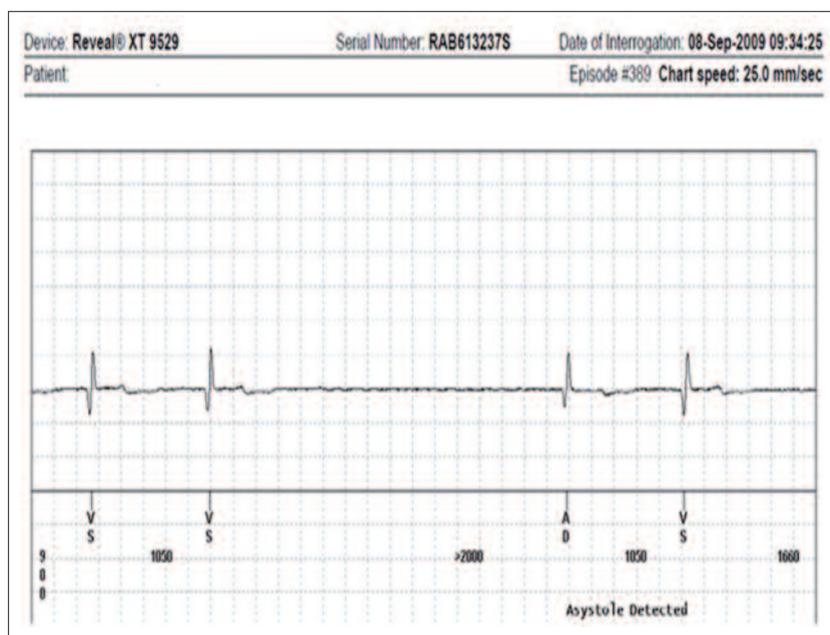


Figura 3 Pausa patologica in corso di fibrillazione atriale registrata dal dispositivo di monitoraggio impiantabile.

si antiaritmica, sottoposto ad ATC e dimesso in terapia con sotalolo al dosaggio massimo tollerato. Dopo alcuni mesi nuove recidive di FA con ripetuti passaggi in Pronto Soccorso. In un'occasione è stata eseguita rivalutazione cardiologica e, vista l'inefficacia del sotalolo, il paziente è stato posto in terapia con flecainide. La titolazione del farmaco è stata eseguita monitorando gli episodi di recidive tramite loop recorder con monitoraggio remoto; in tal modo si è arrivati alla dose target di 200 mg/die, ottenendo un ottimo controllo del ritmo.

Come risulta evidente dalla figura 4, infatti, si è osservata una drastica riduzione delle recidive dopo la modifica terapeutica effettuata a maggio e con il progressivo aumento del dosaggio del farmaco.

3) PROGRAMMAZIONE DELLE CARDIOVERSIONI ELETTRICHE Paziente donna di 55 anni, con FA refrattaria, con episodi sintomatici e asintomatici prima dell'ablazione. Dopo la procedura la paziente è stata dimessa in FA, programmando una cardioversione elettrica in regime di Day Hospital a circa due mesi dalla procedura. La paziente è rimasta asintomatica durante il periodo post-cardioversione, lamentando sporadici episodi di cardiopalmo, con riscontro di FA persistente con monitoraggio remoto. Tuttavia, alla trasmissione programmata

due giorni prima della data stabilita per il ricovero per CVE è stato riscontrato ritmo sinusale. In questo modo è stato possibile evitare un ricovero inappropriato per procedura non necessaria, ottenendo risparmio di tempo e risorse per la paziente e la struttura ospedaliera.

4) GESTIONE DEI SINTOMI Paziente uomo di 69 anni, con FA parossistica e persistente recidivante, refrattaria a farmaci antiaritmici per inefficacia, sottoposto ad ablazione transcateretere e dimesso senza terapia antiaritmica. In passato il paziente aveva avuto un episodio sincopale senza prodromi, in seguito al quale aveva eseguito i comuni accertamenti cardiologici (ECG, Ecocardiogramma, Eco Doppler TSA, ECG Holter) risultati nella norma. A quattro mesi dalla procedura il paziente ha avuto un nuovo episodio lipotimico, con riscontro, all'interrogazione del dispositivo in corrispondenza del sintomo, di una pausa patologica di circa 4" al ripristino del ritmo sinusale dopo un episodio di aritmia atriale (figura 5). È stata quindi fatta diagnosi di malattia del nodo del seno tipo bradi-tachi, sincopale, che non era stato possibile effettuare in precedenza con metodi "convenzionali". In considerazione dell'assenza di terapia farmacologica in atto, il paziente è quindi stato sottoposto a impianto di pace maker definitivo bicamerale rate responsi-

Data ricezione	Riepilogo eventi	Stato	Batteria	Totale trasmissioni	Dispositivo	Prossima trasmissione	CareAlert
17 ago 2009 15.17	Nessun evento	Visto		8	Reveal® XT 11-feb-2009	16-set-2009	
16 lug 2009 10.39	2 minuti in AT/AF dall'ultima sessione	Visto		8	Reveal® XT 11-feb-2009	16-set-2009	
16 giu 2009 7.52	Episodi di FVT/VT, 4 giorni in AT/AF dall'ultima sessione	Visto		8	Reveal® XT 11-feb-2009	16-set-2009	
25 mag 2009 8.54	Episodi di FVT/VT, 7 giorni in AT/AF dall'ultima sessione	Visto		8	Reveal® XT 11-feb-2009	16-set-2009	
13 mag 2009 9.24	Episodi di FVT/VT, 13 ore in AT/AF dall'ultima sessione	Visto		8	Reveal® XT 11-feb-2009	16-set-2009	
6 mag 2009 10.21	Episodio sintomatico entro un'ora da un episodio rilevato, Episodi di FVT/VT, 21 ore in AT/AF dall'ultima sessione	Visto		8	Reveal® XT 11-feb-2009	16-set-2009	
16 apr 2009 8.22	Episodi di FVT/VT, 5 ore in AT/AF dall'ultima sessione	Visto		8	Reveal® XT 11-feb-2009	16-set-2009	
20 mar 2009 12.09	Episodi di FVT/VT, Episodi di asistolia, 36 minuti in AT/AF dall'ultima sessione, Episodi sintomatici	Visto		8	Reveal® XT 11-feb-2009	16-set-2009	

Figura 4 Sommario delle diverse trasmissioni eseguite ogni mese che dimostra che incrementando a domicilio il dosaggio della terapia antiaritmica possiamo controllare le recidive aritmiche a distanza.

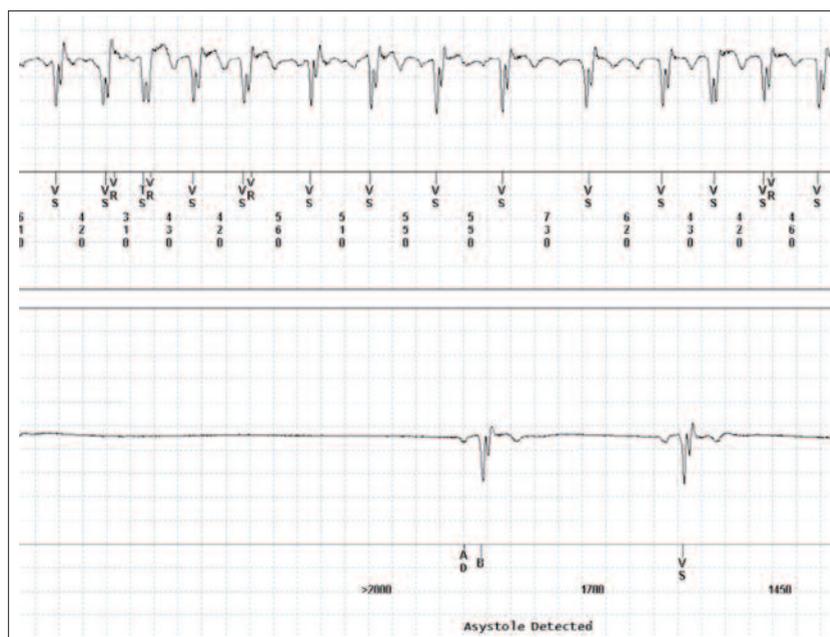


Figura 5 Pausa patologica registrata dal dispositivo impiantabile al termine di un episodio parossistico di fibrillazione atriale.

ve, con algoritmi di prevenzione e trattamento della FA. A circa un anno di follow up il paziente risulta in ritmo sinusale stabile e non si sono più verificati episodi sincopali o lipotimici.

5) SOSPENSIONE DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE La sospensione della terapia anticoagulante orale (TAO) in pazienti trattati con ATC di FA risulta una decisione di considerevole importanza, dovendo essere ritenuta, quando effettuabile, uno dei maggiori benefici derivanti dall'intervento. Grande prudenza tuttavia viene utilizzata, in particolare nei pazienti con un CHADs score più elevato, per il rischio di recidive asintomatiche non facilmente diagnosticabili. Allo stato attuale quindi esiste certamente una percentuale di pazienti senza effettive recidive, che potrebbe sospendere la TAO, riducendo il connesso rischio emorragico. D'altra parte esistono pazienti in semplice terapia antiaggregante, con episodi di lunga durata non diagnosticati, che richiederebbero viceversa un'anticoagulazione. Nella valutazione del rischio con lo score CHADs, in effetti, si deve sottolineare come l'evento ischemico cerebrale presenti un punteggio di 2, ma il nostro scopo è appunto la prevenzione dell'evento ischemico stesso e quindi è necessario individuare i pazienti ad aumentato rischio cardioembolico prima che l'evento si verifichi. Il monitoraggio ECG con-

tinuo con Reveal XT garantisce il massimo controllo possibile sul ritmo cardiaco.

Abbiamo utilizzato i dati ottenuti dal Reveal come guida nella sospensione o nel proseguimento della TAO in numerosi pazienti. Come esempio, un paziente uomo di 58 anni, iperteso, con diabete mellito (CHADs 2), è stato sottoposto ad ATC di FA parossistica e persistente, con precedenti episodi anche asintomatici. Nei primi due mesi ha avuto recidive, trattate anche con CVE. Nel successivo follow up invece non si sono verificate recidive aritmiche (figura 6). È stato possibile quindi sospendere la TAO a distanza di alcuni mesi dalla procedura, mantenendo il paziente in stretto monitoraggio domiciliare.

Conclusioni

Nella nostra esperienza di studio su pazienti sottoposti ad ATC di FA, il monitoraggio ECG continuo con loop recorder e in remoto con CareLink ha permesso una puntuale gestione degli eventi sintomatici ed asintomatici, con un follow up rapido e conseguente risparmio e ottimizzazione di risorse sia per lo staff medico sia per il paziente.

La possibilità di monitorare in continuo il ritmo semplifica e rende più razionali le scelte decisionali, anche complesse, indispensabili per un miglior follow up dei pazienti.

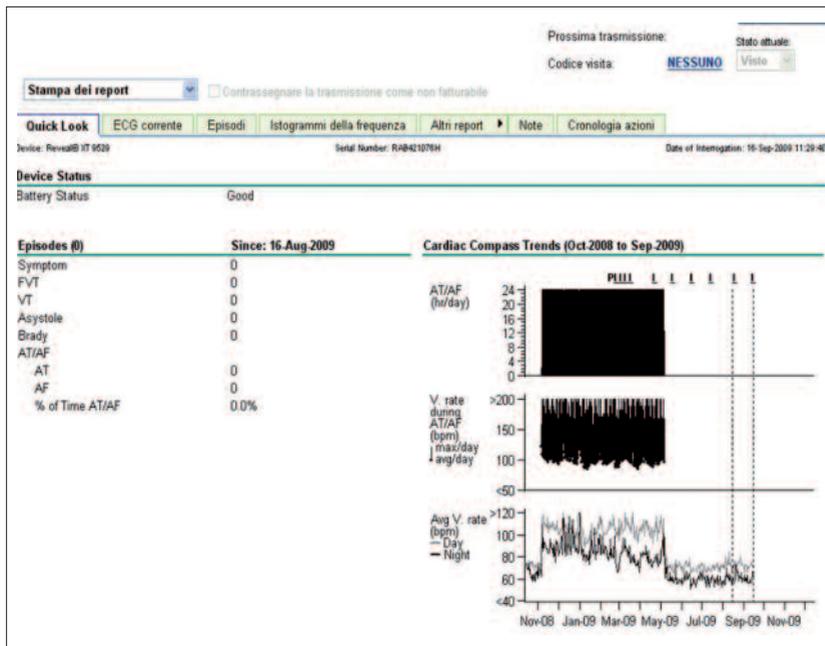


Figura 6 Sommario della trasmissione dati del dispositivo di monitoraggio con assenza di recidive di fibrillazione atriale dopo cardioversione elettrica, eseguita al termine del periodo di stabilizzazione delle lesioni a 2 mesi circa dall'ablazione.

BIBLIOGRAFIA

1. VAIDYA PN, BHOSLEY PN, RAO DB, LUISADA AA: Tachyarrhythmias in old age. *J Am Geriatr Soc* 1976;24:412-414
2. WOLF PA, DAWBER TR, THOMAS HE JR, KANNEL WB: Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978;28:973-977
3. STEWART S, MURPHY N, WALKER A et Al: Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004;90:286-292
4. FLEGEL KM, SHIPLEY MJ, ROSE G: Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet* 1987;1:526-529
5. GO AS, HYLCK EM, PHILLIPS KA et Al: Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. National implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001;285:2370-2375
6. WOLF PA, ABBOTT RD, KANNEL WB: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke* 1991;22:983-988
7. FEINBERG WM, BLACKSHEAR JL, LAUPACIS A et Al: Prevalence, age distribution and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155:469-473
8. PAGE RL, TILSCH TW, CONNOLLY SJ et Al: Asymptomatic or "silent" atrial fibrillation: frequency in untreated patients and patients receiving azimilide. *Circulation* 2003;107:1141-1145
9. CAST INVESTIGATORS: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;321:406-412
10. CALKINS H, REYNOLDS MR, SPECTOR P et Al: Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2009;2:349-361
11. STABILE G, BERTAGLIA E, SENATORE G et Al: Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J* 2006 Jan;27(2):216-221
12. THE AFFIRM INVESTIGATORS: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-1833
13. AA Vv: Linee Guida AIAC per il trattamento della fibrillazione atriale. *GIAC* Gennaio 2006;9(1)
14. SENATORE G, STABILE G, BERTAGLIA E et Al: Role of transtelephonic electrocardiographic monitoring in detecting short-term arrhythmia recurrences after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005 Mar 15;45(6):873-876
15. ARYA A, PIORKOWSKI C, SOMMER P et Al: Clinical implications of various follow up strategies after catheter ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007 Apr;30(4):458-462

MONITORAGGIO CONTINUO DEL PAZIENTE AFFETTO DA STROKE: CASO CLINICO

Vittorio Giudici¹, Alessandro Locatelli¹, Bruno Casiraghi¹, Maurizio Tespili¹, Roberto Grandi²

¹ UO di Cardiologia-UTIC, Azienda Ospedaliera Bolognini di Seriate, Bergamo

² UO di Neurologia, Azienda Ospedaliera Bolognini di Seriate, Bergamo

Nei pazienti con storia di TIA/stroke spesso non è possibile determinare la causa dell'evento nonostante le indagini effettuate (ictus criptogenetico). Questi pazienti rappresentano il 25-35% circa dei sopravvissuti all'ischemia cerebrale.

I dati disponibili in letteratura evidenziano che in circa il 5-20% dei casi è possibile dimostrare un'origine cardioembolica secondaria a un'aritmia (prevalentemente una fibrillazione atriale). Tuttavia nella maggior parte dei casi i pazienti sono asintomatici o con disturbi aspecifici per l'identificazione di tali aritmie^{1,2}. La probabilità di dimostrare l'aritmia, causa dell'evento ischemico, sembra essere direttamente proporzionale alla durata del monitoraggio ecg dopo l'insorgenza dell'evento ischemico³.

Esistono due modi per aumentare la possibilità di diagnosi di tali aritmie:

1. il monitoraggio ecg con sistemi esterni (registrazioni Holter seriate, cardiospie – event recorder, telemetrie ecg prolungate nel tempo) che necessitano di una notevole compliance del paziente, spesso non ottengono registrazioni qualitativamente adeguate e comunque hanno limiti temporali esigui⁴;
2. sistemi di monitoraggio continui impiantati nel sottocute (PM e loop recorder) che sono molto efficaci nell'identificazione di pazienti con aritmie intermittenti (per esempio AT/AF/TPSV), nel quantificare la durata di tali episodi (burden aritmico) correlabili al rischio tromboembolico⁵.

Chiaramente i loop-recorder per la facilità e l'assenza di rischi della procedura di impianto, la durata e la qualità della registrazione, la possibilità di un monitoraggio a distanza rappresentano il gold standard del monitoraggio ecg prolungato.

Recentemente è iniziato l'arruolamento in uno studio multicentrico internazionale (Cri-

stal AF) che ha lo scopo di valutare il tempo al primo episodio documentato di fibrillazione atriale tramite il monitoraggio continuo del ritmo cardiaco per 6 mesi rispetto al trattamento di normale pratica clinica (gruppo di controllo) in pazienti con recente ictus criptogenetico o recente TIA e senza una documentata storia di FA pregressa. Lo studio prevede l'arruolamento di 450 pazienti in 45 centri (Europa, USA e Canada) con randomizzazione 1:1. Nei pazienti randomizzati all'impianto di loop-recorder (Cristal AF Medtronic) è previsto un monitoraggio a distanza tramite CareLink Network.

Nella nostra Cardiologia è in corso dal 1° giugno 2009 uno studio preliminare che ha lo scopo di valutare l'incidenza di FA in un gruppo di pazienti con ictus criptogenetico mediante registrazione con loop-recorder (Reveal-XT Medtronic, con funzione di riconoscimento automatico delle aritmie) a breve, medio e lungo termine.

Sono stati sottoposti a impianto sottocutaneo di loop-recorder previa anestesia locale tutti i pazienti ricoverati nell'U.O. di Neurologia del nostro Ospedale, con le seguenti caratteristiche: età 18-75 aa, TIA/ictus sottoposti a TC encefalo, RMN encefalo, ECO-doppler TSA, Ecocardiocolor-doppler trans-toracico e trans-esofageo, test di valutazione delle coagulopatie (se < 55 aa), senza dimostrazione della causa dell'evento ischemico cerebrale. I pazienti hanno eseguito un ecg al momento del ricovero e in seconda giornata; se in RS hanno eseguito un Holter ecg in 7ª giornata; se negativo per FA si è proceduto all'impianto del loop-recorder. È previsto un follow-up di 3 anni con controlli ambulatoriali trimestrali. Ai pazienti è stato consegnato anche un Monitor CareLink che permette la trasmissione delle informazioni registrate dal Reveal XT dal domicilio del paziente stesso.

BIBLIOGRAFIA

1. STRICKBERGER SA, IP J, SAKSENA S, CURRY K, BAHNSON TD, ZIEGLER PD: Relationship between atrial tachyarrhythmias and symptoms. *Heart Rhythm* 2005 Feb;2(2):125-131
2. PAGE RL, WILKINSON WE, CLAIR WK, MCCARTY EA, PRITCHETT EL: Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1994 Jan;89(1): 224-227
3. JABAUDON D, SZTAJZEL J, SIEVERT K, LANDIS T, SZTAJZEL R: Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2004 Jul;35(7):1647-1651
4. ZIEGLER PD, KOEHLER JL, MEHRA R: Comparison of continuous versus intermittent monitoring of atrial arrhythmias. *Heart Rhythm* 2006 Dec;3:1445-1452
5. GLOTZER TV, DAOUD EG, WYSE DG, SINGER DE, EZEKOWITZ MD, HILKER CE, MILLER C, QI D, ZIEGLER PD: The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS Study. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2009 Oct;2:474-480

L'OPZIONE MINI-INVASIVA MODIFICA I CRITERI DI INDICAZIONE CHIRURGICA NELLE VALVULOPATIE?

Aldo Cannata, Pasquale Antonio Fratto, Claudio Francesco Russo, Luigi Martinelli

Struttura Complessa di Cardiocirurgia, Dipartimento Cardiovascolare "A. De Gasperis", Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda-Milano

Nel corso degli ultimi quindici anni sono andate sempre più diffondendosi tecniche operatorie per le valvulopatie cardiache di tipo mini-invasivo. Tra queste possono essere annoverate: la ministernotomia, per gli interventi sulle valvole aortica e mitralica; la minitoracotomia destra, per la chirurgia della mitrale e della tricuspide. Il principale vantaggio offerto da queste tecniche deriva dalla minimizzazione dell'incisione chirurgica e dell'estensione delle superfici cruentate. La differenza è molto evidente, comparando la lunghezza di un'incisione sternotomica convenzionale (20-25 cm) rispetto ad una ministernotomia o una minitoracotomia (6-10 cm). La minimizzazione dell'incisione chirurgica, contenendo il trauma imposto alla gabbia toracica, permette la riduzione dell'incidenza di complicanze postoperatorie quali il sanguinamento, la disfunzione respiratoria e l'osteomielite sternale/mediastinite^{1, 2}. Tali vantaggi sono particolarmente apprezzabili nei re-interventi, laddove la presenza di aderenze, più o meno tenaci, tra il cuore, i grossi vasi e la gabbia toracica complica significativamente la procedura chirurgica, incrementandone il rischio complessivo.

Tuttavia, seppur modificando notevolmente la via di accesso al cuore ed ai grossi vasi, la cardiocirurgia mini-invasiva prevede l'impiego di tecniche e materiali (protesi valvolari, protesi vascolari, fili di sutura) identici a quelle della chirurgia convenzionale per quanto riguarda la fase centrale dell'intervento stesso, cioè la correzione vera e propria della valvulopatia. Ad esempio, la valvuloplastica mitralica viene eseguita sostanzialmente nello stesso modo e con gli stessi materiali sia in sternotomia completa sia in minitoracotomia. Peraltro, uno dei cardini fondamentali della cardiocirurgia mini-invasiva è rappresentato dall'ottenimento di un risultato tecnico di qualità per lo meno pari a quello della chirurgia convenzionale.

Pertanto, essendo pari l'esito tecnico finale della correzione a livello cardiaco¹, non ci si può attendere, almeno per il momento, una superiorità della cardiocirurgia mini-invasiva in termini di prognosi cardiologica a lungo termine. Di fatto, ancora oggi le indicazioni operatorie, nonché il timing dell'intervento, rimangono gli stessi indipendentemente dal tipo di approccio chirurgico adottato.

Tuttavia, pur lasciando invariate le *indicazioni* operatorie, la chirurgia mini-invasiva ha permesso di contenere l'impatto clinico di alcune condizioni che, in casi estremi, possono rappresentare *controindicazioni* all'intervento in conseguenza dell'aumento del rischio operatorio che esse determinano. Tali condizioni sono rappresentate dall'età avanzata, dal re-intervento e dalla calcificazione dell'aorta ascendente.

L'approccio convenzionale alla sostituzione della valvola aortica nell'anziano, effettuato attraverso una sternotomia mediana, è gravato da una mortalità ospedaliera almeno doppia rispetto ai pazienti più giovani, essendo questa compresa tra 7.5 e 11.8% nelle casistiche riportate in letteratura^{3, 4}. Anche l'incidenza di complicanze postoperatorie precoci è incrementata negli anziani, in particolar modo gli eventi neurologici e l'insufficienza renale acuta, con una più lunga durata sia della ventilazione meccanica sia della degenza in rianimazione⁵. L'adozione di un mini-accesso, come la ministernotomia a J, con un'incisione cutanea compresa tra 6 e 10 cm, permette di preservare l'integrità dell'osso sternale nella sua metà inferiore. In tal modo il sanguinamento dalla spongiosa ossea, l'interferenza con la dinamica respiratoria ed il dolore postoperatorio vengono ridotti in modo significativo. Nell'esperienza del Brigham and Women Hospital di Boston (USA), in 175 interventi mini-invasivi di sostituzione valvolare aortica effettuati in pazienti ottuagenari la mortalità ospedaliera è ri-

sultata pari a 2%, con una degenza postoperatoria di durata inferiore rispetto ai pazienti operati attraverso una sternotomia convenzionale⁶. In una recente meta-analisi su 4.586 pazienti, Brown e colleghi¹ hanno riportato un vantaggio della ministernotomia, rispetto alla sternotomia convenzionale, in termini di sanguinamento perioperatorio, dolore e durata della ventilazione meccanica e della degenza in rianimazione ed ospedaliera complessiva. In caso di concomitante malattia coronarica, non aggredibile attraverso una ministernotomia, il gruppo di Boston ha messo a punto con soddisfacenti risultati una strategia terapeutica ibrida in due stadi: prima la rivascolarizzazione coronarica percutanea al momento dello studio angiografico, quindi l'intervento mini-invasivo di sostituzione valvolare aortica⁷.

I re-interventi valvolari rappresentano una formidabile sfida per il cardiocirurgo. Vengono effettuati in pazienti in media più anziani rispetto alla popolazione generale dei cardiooperati. Non è infrequente la coesistenza di disfunzione ventricolare sinistra di entità anche severa, conseguenza di una lunga storia di valvulopatia. Dal punto di vista tecnico, i principali ostacoli sono rappresentati dalle aderenze intratoraciche, dalla presenza di bypass coronarici pervi, dalla calcificazione dell'aorta che, nella forma estrema, viene definita come "aorta a porcellana". Le aderenze, particolarmente tenaci allorché il tempo intercorso tra i due interventi non superi i dodici mesi, comportano il rischio di lesione accidentale del cuore e dei grossi vasi durante la risternotomia. Queste lesioni sono in genere gravi, richiedono l'istituzione della circolazione extracorporea in emergenza e determinano un significativo aumento della mortalità intraoperatoria. Le vie di accesso mini-invasive, la ministernotomia⁸ e soprattutto la minitoracotomia destra^{9,10}, permettono di evitare la lisi delle aderenze più pericolose, in particolare quelle tra ventricolo destro e sterno. Inoltre, limitando al massimo l'estensione dell'accesso chirurgico, viene praticamente annullato il rischio di lesioni accidentali a bypass coronarici pervi, soprattutto il bypass dell'arteria interventricolare anteriore realizzato con arteria mammaria interna sinistra in situ. È ben noto dalla letteratura l'impatto negativo della lesione accidentale di questo bypass nei re-interventi, che determina un incremento della mor-

talità ospedaliera fino a 8.6%¹¹. La via minitoracotomica destra, per il trattamento dei vizi mitralici, risulta particolarmente vantaggiosa al fine di evitare del tutto la manipolazione dell'aorta ascendente, sia che essa sia tenacemente adesa allo sterno sia che sia diffusamente calcifica e quindi non clampabile. Infatti, l'occlusione dell'aorta ascendente e la somministrazione di cardioplegia nel bulbo possono essere effettuati per via completamente endovascolare, sotto la guida dell'ecocardiografia transesofagea, utilizzando un catetere a palloncino specificatamente disegnato (Endoclamp)¹². Nel caso in cui l'aorta sia calcifica, oppure vi siano bypass coronarici pervi (nel qual caso la cardioplegia verrebbe a breve eliminata dal miocardio attraverso il flusso ematico sistemico apportato dai bypass), è possibile effettuare l'intervento di riparazione o sostituzione mitralica a cuore battente, senza clampare o occludere l'aorta¹³.

Infine, non può essere tralasciato il rivoluzionario contributo alla strategia globale del trattamento della stenosi aortica nell'anziano fornito dalle nuove tecniche di sostituzione valvolare aortica transcateretere^{14,15}. Esse non richiedono la circolazione extracorporea, possono essere effettuate per via percutanea o, in caso di indisponibilità di un adeguato accesso arterioso periferico, per via transapicale ventricolare sinistra attraverso una minitoracotomia anterolaterale sinistra. Data la loro recente introduzione nella pratica clinica e, quindi, il limitato follow-up, oggi trovano indicazione unicamente in pazienti in cui la chirurgia, anche quella mini-invasiva, presenti un rischio eccessivo, come nel caso della pregressa cardiocirurgia, dell'aorta cosiddetta "a porcellana" e di gravi comorbilità.

In conclusione, l'opzione mini-invasiva a tutt'oggi non ha modificato i criteri di indicazione chirurgica nelle valvulopatie, perché le tecniche operatorie e i materiali impiegati per la correzione vera e propria sono gli stessi della chirurgia convenzionale. Tuttavia, la minimizzazione del trauma imposto dall'accesso chirurgico e l'adozione di vie alternative alla sternotomia ha permesso la riduzione del rischio operatorio complessivo e l'incidenza di complicanze, offrendo in tal modo una chance anche a pazienti considerati a rischio eccessivamente elevato ed a cui in passato è stato negato il trattamento chirurgico.

BIBLIOGRAFIA

1. MODI P, HASSAN A, CHITWOOD WR JR: Minimally invasive mitral valve surgery: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2008;34:943-952
2. BROWN ML, MCKELLAR SH, SUNDT TM et Al: Ministernotomy versus conventional sternotomy for aortic valve replacement: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:670-679
3. CRAVER JM, PUSKAS JD, WEINTRAUB WW et Al: 601 octogenarians undergoing cardiac surgery: outcome and comparison with younger age groups. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1104-1110
4. SHAPIRA OM, KELLEHER RM, ZELINGHER J et Al: Prognosis and quality of life after valve surgery in patients older than 75 years. *Chest* 1997;112:885-894
5. SCOTT BH, SEIFERT FC, GRIMSON R, GLASS P: Octogenarians undergoing coronary artery bypass graft surgery: resource utilization, postoperative mortality, and morbidity. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;19:583-588
6. COHN LH, ADAMS DH, COUPER GS et Al: Minimally invasive cardiac valve surgery improves patient satisfaction while reducing costs of cardiac valve replacement and repair. *Ann Surg* 1997;226:421-426;discussion 427-428
7. BYRNE JG, LEACCHE M, UNIC D et Al: Staged initial percutaneous coronary intervention followed by valve surgery ('hybrid approach') for patients with complex coronary and valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:14-18
8. BYRNE JG, KARAVAS AN, ADAMS DH et Al: Partial upper re-sternotomy for aortic valve replacement or re-replacement after previous cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:282-286
9. SEEBURGER J, BORGER MA, FALK V et Al: Minimally invasive mitral valve surgery after previous sternotomy: experience in 181 patients. *Ann Thorac Surg* 2009;87:709-714
10. MEYER SR, SZETO WY, AUGOUSTIDES JG et Al: Reoperative mitral valve surgery by the port access minithoracotomy approach is safe and effective. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1426-1430
11. GILLINOV AM, CASSELMAN FP, LYTLE BW et Al: Injury to a patent left internal thoracic artery graft at coronary reoperation. *Ann Thorac Surg* 1999;67:382-386
12. CASSELMAN FP, LA MEIR M, JEANMART H et Al: Endoscopic mitral and tricuspid valve surgery after previous cardiac surgery. *Circulation* 2007;116(11 Suppl):I270-275
13. CICEKIOGLU F, TUTUN U, BABAROGLU S et Al: Redo valve surgery with on-pump beating heart technique. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2007;48:513-518
14. CRIBIER A, ELTCHANINOFF H, TRON C et Al: Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1214-1223
15. LICHTENSTEIN SV, CHEUNG A, YE J et Al: Transapical transcatheter aortic valve implantation in humans: initial clinical experience. *Circulation* 2006;114:591-596.

LA CHIRURGIA VALVOLARE CON APPROCCIO MINI-INVASIVO: SICUREZZA ED EFFICACIA

Pasquale Antonio Fratto

Struttura Complessa di Cardiocirurgia, Dipartimento Cardiovascolare "A. De Gasperis", Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda-Milano

Introduzione

La cardiocirurgia è stata l'ultima tra le specialità chirurgiche ad abbracciare la chirurgia mini-invasiva¹. Diciamo subito che per cardiocirurgia mini-invasiva si intende quell'approccio che si propone di determinare:

- una importante riduzione del trauma chirurgico;
- risultati non inferiori alla chirurgia tradizionale;
- una diminuzione della morbidità;
- una diminuzione dei costi;
- e non da meno una certa soddisfazione del paziente sia per quanto concerne il risultato che per l'aspetto estetico.

La complessità e l'invasività delle procedure hanno rappresentato nel tempo un problema e parallelamente un'opportunità per rendere tali procedure meno invasive.

Nel percorso di crescita degli ultimi quindici anni vi sono stati dei fattori che hanno determinato l'adozione e la diffusione di nuove tecnologie:

- periodo di trial prima di essere diffusamente adottata;
- compatibilità con la pratica comune;
- supporto di un volume di casi compatibile con la nuova tecnica;
- richiesta da parte del paziente (personale);
- facile apprendimento e applicabilità, migliori risultati (professionale);
- promozione aggressiva dalle aziende (commerciale).

La chirurgia cardiaca mini-invasiva inizia negli anni '90 con i bypass aorto-coronarici senza CEC e questo può essere considerato il primo approccio verso la chirurgia "less invasive". Negli anni a venire lo sviluppo delle tecniche laparoscopiche e successivamente di quelle to-

raco-scopiche (VATS) hanno implementato la ricerca di tecniche meno invasive in cardiocirurgia dapprima nella chirurgia coronarica e successivamente nelle altre branche. Infatti oggi la chirurgia della valvola mitrale, della valvola aortica, della fibrillazione atriale e dell'aorta toracica possono essere tutte affrontate con approccio mini-invasivo². I vantaggi della chirurgia mini-invasiva sono rappresentati in linea generale da:

- cicatrice più piccola (vantaggio estetico);
- ridotti rischi di infezione;
- minor sanguinamento;
- minor trauma e dolore;
- minor difficoltà nei reinterventi (minori aderenze);
- ridotta permanenza in ospedale;
- recupero più rapido.

Non si può non citare inoltre la **chirurgia robotica** che rappresenta il punto d'arrivo per il chirurgo mini-invasivo. Molti Centri nel mondo hanno riportato la loro esperienza nella cardiocirurgia robotica e, nonostante queste siano tecniche riproducibili, lo sviluppo della chirurgia video-assistita non robotica ne ha condizionato la diffusione.

Di seguito tratteremo dei vari approcci mini-invasivi per il trattamento chirurgico delle patologie riguardanti la valvola mitrale e la valvola aortica, tecniche che vengono utilizzate abitualmente presso il Centro "A. De Gasperis".

Chirurgia mini-invasiva della valvola aortica

La sostituzione valvolare aortica è stata tradizionalmente eseguita attraverso la sternotomia mediana in circolazione extracorporea. In generale la sternotomia mediana ha vantaggi che la rendono ancora una tecnica largamente utilizzata ma la tecnica tradizio-

nale caratterizzata dall'uso della macchina cuore-polmoni ha complicazioni che preoccupano soprattutto nei pazienti con importanti co-morbidità. La presenza di pazienti sempre più anziani con patologie associate ha fatto sì che si ricercassero differenti tecniche ed opzioni chirurgiche sempre meno invasive. Nel panorama delle soluzioni chirurgiche mini-invasive per la sostituzione valvolare aortica ricordiamo i seguenti approcci che vengono tutti utilizzati presso il Centro "A. De Gasperis":

- Mini sternotomia;
- Parasternale destra;
- Trans-apicale.

La mini-sternotomia per la sostituzione valvolare aortica che può essere a J o ad L rappresenta una tecnica in uso da circa 15 anni e consiste nella esecuzione di una mini-sternotomia parziale della parte superiore dello sterno e precisamente dal 2° al 4° spazio intercostale (4-6 cm di lunghezza) allargata a J verso lo spazio intercostale di destra o a L verso quello di sinistra. In questo modo si attua una tecnica che consente di accedere alla valvola aortica ed anche all'aorta ascendente. La cannulazione per la circolazione extracorporea è per lo più centrale ma può anche essere periferica per incisioni molto piccole. Il clampaggio aortico avviene normalmente e questa tecnica può essere utilizzata per interventi che riguardano anche l'aorta ascendente.

Parasternale destra

L'approccio parasternale destro per la sostituzione valvolare aortica si attua attraverso una piccola toracotomia anteriore destra "parasternale" (4-6 cm) tra il secondo o il terzo spazio intercostale. La cannulazione per la circolazione extracorporea avviene per lo più centralmente o quando questo non è possibile per via femorale, con clampaggio esterno mediante pinza specifica.

Sebbene i risultati varino a seconda dei Centri, i vantaggi della sostituzione valvolare aortica attraverso l'approccio in **ministernotomia** o in **parasternale destra** sono tanti ed in particolare evidenti vantaggi estetici, una diminuzione del dolore postoperatorio, minori perdite ematiche, minori complicanze

polmonari e di ferita, diminuzione dei tempi di degenza sia in terapia intensiva che in degenza ordinaria³.

Trans-apicale

L'approccio transapicale per la sostituzione valvolare aortica è un intervento a cuore battente, senza circolazione extracorporea. In mini-toracotomia anterolaterale sinistra (sottomammario) si realizza un accesso chirurgico all'apice del ventricolo sinistro con catetere stentato contenente la protesi biologica. Il posizionamento della valvola avviene sotto guida ecografica e fluoroscopica durante rapido pacing ventricolare. Si tratta di una tecnica per ora indirizzata ai pazienti ad alto rischio generalmente anziani con importanti comorbidità, soprattutto pazienti recidivi con vasculopatia importante degli arti inferiori. I risultati dei primi dati in letteratura sono incoraggianti con mortalità e morbilità accettabili per questo sottogruppo di pazienti⁴.

Chirurgia mini-invasiva della valvola mitrale

Esistono vari approcci per la valvola mitrale tra cui la mini-sternotomia o la parasternale destra ma la tecnica sicuramente più usata e non solo nel nostro Centro è la minitoracotomia anteriore destra con sistema Port-Access.

Minitoracotomia destra e sistema Port-Access

Trattasi di un approccio che ha circa 15 anni e che utilizza una minitoracotomia anteriore destra (4-8 cm) la quale consente un'ottima visione della valvola mitrale. L'intervento è condotto con l'ausilio di una piccola telecamera e la circolazione extracorporea viene istituita per lo più con cateteri disegnati appositamente per la cannulazione ed il clampaggio per via femorale anche se è possibile cannulare e clampare centralmente. Punto strategico di questo approccio è un catetere endoaortico che consente oltre al clampaggio aortico anche la somministrazione di cardioplegia e l'evacuazione di aria. Questa tecnica può essere utilizzata non soltanto per la valvola mitrale isolata ma anche per la valvola tricuspide e per i difetti interatriali. Particolare applicazione trova nei pazienti recidivi, con bypass pervi che devono essere sottoposti a re-intervento per patologia

mitralica. Controindicazioni alla tecnica sono la presenza di severa disfunzione polmonare, importante vasculopatia arti inferiori e l'aorta a porcellana. Il cambio di mentalità chirurgica legato non solo ad un aspetto culturale ma anche ad un training specifico e alla presenza di una équipe dedicata alla tecnica hanno fatto sì che oggi più Centri la utilizzano per la chirurgia mitralica. I risultati della chirurgia mitralica con tecnica Port-Access sono oramai ben documentati⁵. Vari lavori attestano gli ottimi risultati non solo sotto l'aspetto estetico ma anche per l'utilizzo di minor trasfusioni, minor permanenza in ospedale, minor dolore postoperatorio ed un recupero complessivo più rapido⁶.

Conclusioni

La popolazione nel mondo occidentale continua ad invecchiare e le valvulopatie mitraliche ed aortiche aumentano sempre di più. Con l'invecchiamento ed il miglioramento delle terapie i pazienti spesso sono più complessi da trattare anche per le severe comorbidità che presentano. In questo panorama l'approccio chirurgico mini-invasivo gioca e giocherà un ruolo fondamentale e troverà sempre più spazio in seguito allo sviluppo ed alla maturazione di metodiche tecnologicamente nuove sempre meno aggressive che miglioreranno i già soddisfacenti risultati chirurgici.

BIBLIOGRAFIA

1. MACK M.J: Minimally invasive cardiac surgery. *Surg Endosc* 2006;20:S488-492
2. ROSENGART TK, FELDMAN T, BORGER MA et Al: Percutaneous and minimally invasive valve procedures. *Circulation* 2008;117:1750-1767
3. SHARONY R., GROSSI EA et Al: Minimally invasive aortic valve surgery in the elderly : a case-control study. *Circulation* 2003;108suppl II: II43-II47
4. WALTHER T, SCHULER G, BORGER MA et Al: Transapical aortic valve implantation in 100 consecutive patients: comparison to propensity-matched conventional aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2010;31:1398-1403
5. SVENSSON LG et Al: Minimally invasive versus conventional mitral valve surgery: A propensity-matched comparison. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2010;139:926-932
6. RYAN WH, BRINKMAN WT et Al: Mitral Valve Surgery: Comparison of Outcomes in Matched Sternotomy and Port Access Groups. *The Journal of Heart Valve Disease* 2010;19:51-59

IL TRATTAMENTO DELLA STENOSI AORTICA NELL'ANZIANO. INTERVENTO IN MINISTERNOTOMIA

Claudio Francesco Russo, Luca Botta, Marco Lanfranconi, Cecilia Marchetti, Luca Passini, Francesco Pelizzoni

Cardiochirurgia, Dipartimento Cardiovascolare "A. De Gasperis", Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda-Milano

Il progressivo aumento dell'età media della popolazione ha determinato un incremento del numero di pazienti anziani che giungono all'attenzione del cardiocirurgo per la correzione delle cardiopatie tipiche dell'età senile. In modo particolare si è osservata, negli ultimi anni, una evidente crescita degli interventi di sostituzione della valvola aortica nei pazienti più anziani per stenosi valvolare secondaria alla degenerazione calcifica dei lembi.

Lo sviluppo tecnico, l'evoluzione culturale e tecnologica in campo medico-chirurgico di questi anni hanno reso sempre più efficace e sicuro il trattamento cardiocirurgico delle patologie valvolari, anche nei pazienti più anziani che nei casi più avanzati della cardiopatia e per le gravi patologie associate, fino a qualche anno fa, sarebbero rimasti esclusi dalla opzione chirurgica.

Tradizionalmente, la via chirurgica di accesso al cuore per eseguire un intervento di sostituzione valvolare aortica prevede una sternotomia longitudinale mediana completa. Tale approccio consente un'ottima esposizione sia delle strutture cardiache oggetto di trattamento chirurgico sia di quelle necessarie all'allestimento del circuito di circolazione extracorporea.

Tuttavia, in considerazione della sempre maggiore compromissione dei pazienti che necessitano di tale intervento, verso la fine degli anni novanta, sono state introdotte ed utilizzate nella pratica clinica, tecniche chirurgiche meno invasive con lo scopo di ridurre il trauma chirurgico complessivo e favorire un più rapido recupero postoperatorio. Inoltre, lo sviluppo, per quanto iniziale, delle procedure percutanee per il trattamento delle valvulopatie, ha recentemente riaperto l'interesse verso una chirurgia cardiaca a ridotta incisività e minore impatto biologico.

L'accesso mininvasivo per la patologia valvolare aortica e dell'aorta ascendente può essere effettuato in modi differenti (parasternale destro, intercostale destro, sternotomia tra-

sversale, ministernotomia a "T" invertita, a "C" invertita ed a "I") ma quello più frequentemente utilizzato è la ministernotomia superiore ad "L" invertita con estensione dell'incisione fino al 3-4° spazio intercostale destro.

Questo approccio presenta una serie di indubbi vantaggi:

1. da un punto di vista cosmetico, la ferita è meno estesa;
2. il dolore postoperatorio è ridotto;
3. il recupero è più rapido;
4. la funzione respiratoria appare meno compromessa grazie all'integrità della metà caudale dello sterno, anche se vantaggi oggettivi necessitano di ulteriore conferma¹;
5. l'intervento può essere condotto in maniera del tutto simile per facilità e durata rispetto all'approccio convenzionale, senza differenza in termini di mortalità²;
6. è possibile impiantare tutti i tipi di protesi valvolare, sia meccaniche sia soprattutto le bioprotesi di nuova concezione che hanno dimostrato, nel *follow up*, affidabilità fino a vent'anni;
7. attraverso il miniaccesso è possibile procedere alla sostituzione, isolata o associata, dell'aorta ascendente, spesso coinvolta nei casi di vizio aortico³;
8. consentendo l'accesso alle strutture anatomiche interessate con una dissezione chirurgica più contenuta, rende più agevole e meno rischioso l'eventuale reintervento;
9. esiste pur sempre la possibilità di convertire rapidamente tale approccio nell'accesso tradizionale, in caso di necessità;
10. la ridotta dissezione chirurgica rende questa metodica indicata anche in caso di reinterventi per patologia valvolare aortica in pazienti già sottoposti a cardiocirurgia (vizio mitralico, coronaropatia, ecc.), in quanto la lisi contenuta delle aderenze del precedente intervento è in grado di ridurre significativamente complessità e rischio chirurgico⁴;

11. la riduzione del trauma chirurgico, del dolore postoperatorio, del sanguinamento e il più rapido recupero della funzione polmonare comporta una riduzione della permanenza in terapia intensiva e dell'ospedalizzazione con conseguente riduzione dei costi totali.

La nostra, come la altrui esperienza⁵, ha dimostrato la validità e la sicurezza dell'approccio chirurgico mininvasivo negli interventi di sostituzione valvolare aortica. L'adozione di questa tecnica migliora ulteriormente l'applicabilità della chirurgia valvolare aortica che, in considerazione della ormai ridottissima mortalità e morbilità e della sempre maggiore affidabilità delle protesi in generale e delle bioprotesi in particolare, rimane il *gold standard* per il trattamento delle patologie della valvola aortica, associate o meno a patologie dell'aorta ascendente.

L'introduzione e l'utilizzo delle tecniche chirurgiche mini-invasive in cardiocirurgia, tra cui la ministernotomia, offre un'opportunità in più al paziente anziano e garantisce al tempo stesso elevati standard di qualità e sicurezza, rendendo l'età avanzata, che pur sempre rappresenta un importante fattore di rischio, non

più una controindicazione assoluta all'intervento cardiocirurgico. L'affidabilità della ministernotomia superiore, già evidente nella popolazione anziana, ha consentito di ampliare la sua applicazione anche a pazienti più giovani.

Studi prospettici randomizzati su popolazioni numericamente adeguate di pazienti sono tutt'oggi necessari per la valutazione oggettiva delle differenze tra l'approccio mini-invasivo e quello tradizionale in termini di risultati e complicanze intra e perioperatori^{6,7}.

Nonostante i dati della letteratura internazionale non forniscano ancora una chiara evidenza di superiorità della ministernotomia rispetto alla sternotomia mediana longitudinale, l'approccio mininvasivo rappresenta un'interessante e valida opzione chirurgica grazie alle ridotte dimensioni dell'incisione che determinano un positivo impatto psicologico, ed al ridotto impatto biologico che può portare ad una riduzione della degenza e ad una più rapida ripresa dell'attività quotidiana.

Lungi dal voler proporre in maniera assoluta l'approccio ministernotomico come l'unica tecnica per il trattamento della patologia valvolare aortica, riteniamo auspicabile una sempre più vasta applicazione della ministernotomia quando non controindicata.

BIBLIOGRAFIA

- CALDERON J, RICHEBE P, GUIBAUD JP et Al: Prospective randomized study of early pulmonary evaluation of patients scheduled for aortic valve surgery performed by ministernotomy or total median sternotomy. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009 Dec;23(6):795-801
- MIHALJEVIC T, COHN LH, UNIC D, ARANKI SF, COUPER GS, BYRNE JG: One thousand minimally invasive valve operations: early and late results. *Ann Surg* 2004 Sep;240(3):529-534
- PERROTTA S, LENTINI S: Ministernotomy approach for surgery of the aortic root and ascending aorta. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009 Nov;9(5):849-858
- DELL'AMORE A, DEL GIGLIO M, CALVI S et Al: Mini re-sternotomy for aortic valve replacement in patients with patent coronary bypass grafts. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009 Jul;9(1):94-47
- TOTARO P, CARLINI S, POZZI M et Al: Minimally invasive approach for complex cardiac surgery procedures. *Ann Thorac Surg* 2009 Aug;88(2):462-466
- SCARCI M, YOUNG C, FALLOUH H: Is ministernotomy superior to conventional approach for aortic valve replacement? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009 Aug;9(2):314-317
- BROWN ML, MCKELLAR SH, SUNDT TM, SCHAFF HV: Ministernotomy versus conventional sternotomy for aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009 Mar;137(3):670-679

LA CHIRURGIA VALVOLARE CON APPROCCIO MINI-INVASIVO: SICUREZZA ED EFFICACIA. UN CASO CLINICO

Alberto Barosi, Salvatore Francesco Trunfio, Luigi Martinelli

Cardiologia, Dipartimento Cardiovascolare "A. De Gasperi", Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda-Milano

Presentazione di un caso clinico

Sostituzione valvolare mitralica con approccio mini-invasivo senza clampaggio aortico, in paziente già precedentemente sottoposto a rivascolarizzazione miocardica chirurgica, con bypass coronarici pervi.

Stato pre-operatorio

Un uomo di 71 anni noto per cardiomiopatia ischemica post-infartuale, insufficienza mitralica (IM) ischemica e coronaropatia critica bivasale già trattata con rivascolarizzazione chirurgica, viene ricoverato in condizioni di discreto compenso cardio-circolatorio per approfondimento diagnostico, in seguito alla recente comparsa per dispnea da sforzi di lieve entità (classe NYHA III). Più in dettaglio la storia cardiologica inizia nel 1997, quando, a seguito di infarto miocardico acuto anteriore (IMA) non complicato e di documentata coronaropatia bivasale, veniva sottoposto ad intervento chirurgico di rivascolarizzazione miocardica completa, mediante duplice bypass coronarico (arteria mammaria sinistra su interventricolare anteriore, vena safena autologa su ramo postero-laterale della coronaria destra). L'ecocardiogramma preoperatorio mostrava la conservata funzione contrattile bi-ventricolare ed il normale funzionamento degli apparati valvolari. A seguito della recidiva di IMA, nel 2006 veniva sottoposto a nuovo controllo coronarografico e ad angioplastica con stenting su coronaria destra ed interventricolare anteriore. Le restanti coronarie non presentavano lesioni emodinamicamente significative ed i bypass erano pervi e normofunzionanti. L'ecocardiogramma mostrava l'iniziale dilatazione del ventricolo sinistro (VS), una moderata disfunzione contrattile, con frazione d'eiezione (FE) del 40%, e la comparsa di IM di grado

lieve-moderato, secondaria al rimodellamento ventricolare post-infartuale. In periodico follow-up cardiologico, i successivi dati clinico-strumentali documentavano la progressione della disfunzione contrattile del VS e del grado di severità della IM ischemica, con comparsa di dispnea da sforzo a carattere ingravescente, astenia e palpitazioni. Nel 2009 il paziente veniva sottoposto ad impianto di device elettrico ICD per la comparsa di aritmie ventricolari. I dati eco- ed elettrocardiografici non evidenziavano la presenza di parametri di dissincronia inter/intraventricolare. Un mese prima dell'attuale ricovero in Cardiologia il paziente presentava un episodio di scompenso cardiaco con edema polmonare acuto e l'ecocardiogramma documentava la dilatazione e sfericizzazione del VS, con severa disfunzione contrattile (FE 30%) ed un rigurgito mitralico 3+/4+, secondario all'alterata geometria del piano valvolare, per simmetrica trazione dell'apparato sotto-valvolare su entrambi i lembi.

Questi dati venivano confermati al controllo ecocardiografico eseguito al ricovero ospedaliero. Più in dettaglio, lo studio della geometria dell'apparato valvolare mitralico evidenziava un'area di tethering di 1.9 cm² in proiezione 4 camere apicale, e 2.3 cm² in proiezione parasternale; coaptation depth 0.9 cm. Si documentava inoltre la dilatazione atriale sinistra (area 30 cm²), la normale volumetria e funzione contrattile del ventricolo destro (VD), una lieve insufficienza tricuspidalica, pressione arteriosa polmonare sistolica (PAPs) 40 mmHg ed un insignificante rigurgito valvolare aortico. Il paziente veniva inoltre sottoposto ad un nuovo controllo coronarografico, che mostrava la pervietà dei bypass coronarici e degli stent, in assenza di progressione della malattia sui vasi nativi. La radiografia del torace evidenziava l'ingrandimento dell'ombra cardiaca, una modesta accentuazione della trama vasco-

lare, l'assenza di addensamenti parenchimali a focolaio in atto e di falde di versamento pleurico. Il paziente era in terapia medica cardiologica ottimizzata, non presentava nella sua storia clinica copatologie di rilievo, e l'Euroscore era 9 (Logistic 13.87%).

Veniva quindi programmato l'intervento chirurgico di correzione del vizio valvolare mitralico con impianto di una bioprotesi, mediante accesso chirurgico in minitoracotomia antero-laterale destra e tecnica port access. Verificata la soddisfacente continenza della valvola aortica all'ecocardiogramma, si decideva di eseguire l'intervento senza clampaggio dell'aorta. La scelta di tale tecnica era motivata innanzitutto dalla necessità di garantire una soddisfacente protezione miocardica, mantenendo il cuore perfuso durante l'intervento. È noto infatti che la protezione miocardica mediante infusione di soluzione cardioplegica nelle coronarie può non essere ottimale in presenza di un bypass mammario pervio. Inoltre, la non manipolazione dell'aorta consente di minimizzare il rischio di eventi cerebro-vascolari.

Descrizione dell'intervento chirurgico

Si procedeva ad una minitoracotomia antero-laterale lungo il quarto spazio intercostale destro. Un camera port veniva introdotto nel terzo spazio intercostale destro lungo la linea ascellare anteriore, per consentire il posizionamento nel campo chirurgico della fonte di illuminazione e del sistema di video-assistenza; un secondo port veniva inserito nel sesto spazio intercostale destro sulla linea ascellare media, per il venting atriale sinistro e l'insufflazione di CO₂. Previo isolamento chirurgico dei vasi femorali comuni di destra ed eparinizzazione sistemica, venivano cannulati l'arteria e la vena per la CEC. L'estremità della cannula venosa veniva sospinta nell'atrio destro-vena cava superiore sotto guida TEE. Si procedeva quindi alla pericardiotomia antefrenica destra ed alla lisi di tenaci aderenze pleuro-pericardiche del precedente intervento. Una volta esposti l'atrio destro e l'aorta, veniva posizionato in aorta ascendente una cannula ad Y per il venting aortico. Si avviava quindi la CEC e la temperatura corporea veniva fatta scendere fino a 32°C. Con il cuore deteso e non sistolico, si effettuava l'atriotomia sinistra mantenendo l'a-

spirazione continua attraverso il vent aortico e l'insufflazione di CO₂ nel campo operatorio. All'ispezione, la valvola mitrale presentava una dilatazione anulare ed un'a incompleta apposizione dei lembi; non erano presenti segni macroscopici di alterazioni morfologiche a carico dell'apparato valvolare. Si procedeva all'impianto di una protesi biologica St. Jude Medical 29 mm, previa preservazione dei lembi mitralici nativi. Prima della chiusura completa dell'atriotomia, veniva eseguito lo spurgo dell'aria dall'atrio sinistro mediante l'introduzione di un vent trans-protetico. Con il paziente in posizione di Trendelenburg, le procedure di de-airing venivano poi continuate attraverso il vent aortico, sotto guida TEE, con insufflazione continua di CO₂. Veniva completata la sutura dell'atriotomia sinistra e la CEC veniva quindi sospesa (durata: 110 min). La circolazione normale veniva ristabilita, con basso dosaggio di farmaci inotropi ed in ritmo sinusale normo-frequente. Si procedeva alla rimozione del vent dall'aorta ascendente, alla protaminizzazione e alla contemporanea rimozione delle cannule femorali venosa ed arteriosa. Al termine dell'intervento, si procedeva alla sintesi della parete toracica dopo posizionamento di due tubi di drenaggio, uno diretto posteriormente nel cavo pleurico destro e l'altro medialmente nel cavo pericardico. Sintesi della ferita chirurgica inguinale destra secondo routine.

Decorso post-operatorio

Il decorso post-operatorio risultava sostanzialmente regolare, senza la necessità di emotrasfusioni. Dopo un periodo di supporto inotropo farmacologico a medio-basso dosaggio, della durata di circa 24 ore, il paziente riprendeva una completa stabilità emodinamica e veniva dimesso dalla Terapia Intensiva in terza giornata postoperatoria. Il controllo ecocardiografico predimissione evidenziava la riduzione della volumetria del VS e la riduzione della dilatazione della camera atriale sinistra (area 25 cm²) rispetto al preoperatorio, mentre il valore di FE era sovrapponibile (30%); cinesi e volumetria del VD nei limiti della norma, PAPs 35 mmHg, normoposizionata e correttamente funzionante la bioprotesi mitralica, in assenza di rigurgiti patologici intra/paraprotetici.

Veniva dimesso dall'Ospedale 9 giorni dopo l'intervento chirurgico, emodinamicamente stabile.

Conclusioni

Il case-report dimostra l'efficacia e la sicurezza dell'approccio chirurgico mini-invasivo nell'esecuzione di interventi cardiocirurgici complessi. Nel caso clinico descritto, in cui sono presenti dei bypass coronarici, l'approccio mini-toracotomico antero-laterale destro presenta alcuni significativi vantaggi rispetto alla risternotomia. Innanzitutto permette di evitare la dissezione delle aderenze tra cuore, bypass e sterno. È bene ricordare come la lesione accidentale di un bypass mammario pervio diretto all'arteria interventricolare anteriore durante un reintervento si associ ad elevate mortalità e morbilità operatorie. Inoltre tale approccio offre una migliore esposizione della valvola mitralica.

L'intervento è stato eseguito inoltre in assenza di clampaggio aortico. Con tale tecnica, la

protezione miocardica viene effettuata mantenendo il cuore perfuso durante l'esecuzione della chirurgia mitralica attraverso la circolazione extracorporea, in moderata ipotermia generale. È riportato inoltre dalla letteratura una riduzione del rischio di complicanze neurologiche, specialmente in pazienti con aortosclerosi calcifica. Un possibile problema tecnico nell'esecuzione di questa procedura è la presenza di sangue nel campo operatorio per lo sviluppo di rigurgito aortico secondario alla distorsione del piano valvolare aortico durante le manovre di esposizione della valvola mitrale. In caso di insufficienza valvolare aortica, alla difficoltà di visualizzazione della mitrale per il rigurgito di sangue si associa anche la cattiva protezione miocardica per riduzione dell'ottimale flusso coronarico. Un'attenta valutazione ecocardiografica preoperatoria della continenza della valvola aortica è quindi obbligatoria per la scelta di una tecnica chirurgica personalizzata: la presenza di insufficienza aortica più che lieve rappresenta una controindicazione all'intervento senza clampaggio aortico.

L'INTERPRETAZIONE DELL'ECG NELL'ATLETA

Domenico Corrado, Federico Migliore, Alessandro Zorzi

Dipartimento di Scienze Cardiache, Toraciche e Vascolari, Università degli Studi di Padova

Introduzione

Le alterazioni elettrocardiografiche (ECG) negli atleti sono comuni e usualmente riflettono il rimodellamento strutturale ed elettrico dell'apparato cardiovascolare come un adattamento al regolare allenamento fisico (cuore d'atleta)^{1,2}. Raramente, le alterazioni ECG nell'atleta possono rappresentare l'espressione di una sottostante patologia cardiaca a rischio di morte improvvisa^{3,4}. È quindi imperativo che le alterazioni ECG secondarie a un intenso allenamento fisico e quelle potenzialmente associate ad un incremento del rischio cardiovascolare siano propriamente definite^{5,6}.

Le alterazioni ECG che si possono riscontrare nell'atleta di medio-elevato livello agonistico sono suddivisibili in due grandi categorie: "comuni e correlate al training" (Gruppo 1) e "non comuni e non correlate al training" (Gruppo 2). Questa classificazione si basa su prevalenza delle alterazioni ECG nell'atleta, correlazione con l'esercizio fisico, associazione con un aumentato rischio cardiovascolare e necessità di ulteriori indagini cliniche per confermare (o escludere) una patologia cardiaca sottostante (tabella I)⁶.

Gli atleti allenati mostrano frequentemente (fino all'80% dei casi) alterazioni ECG quali bradicardia sinusale, blocco atrio-ventricolare (AV) di primo grado e ripolarizzazione precoce, che riflettono l'adattamento all'esercizio fisico del sistema nervoso autonomo cardiaco (incremento del tono parasimpatico e/o diminuzione del tono simpatico). Inoltre, l'ECG dell'atleta allenato mostra spesso aumento dei voltaggi del QRS e blocco di branca destro incompleto quale espressione della ipertrofia/dilatazione ventricolare fisiologica conseguente all'adattamento cardiaco all'esercizio fisico. Queste alterazioni ECG vanno distinte da quelle "non comuni" nell'atleta (prevalenza < 5%),

perché non correlate all'allenamento fisico, quali le modificazioni del tratto ST e dell'onda T, le onde Q patologiche, i difetti di conduzione intraventricolare, la pre-eccitazione ventricolare, l'intervallo QT lungo o corto e le alterazioni della ripolarizzazione ventricolare "simil-Brugada" che possono essere il segno di una patologia cardiovascolare, come una cardiomiopatia o una malattia dei canali ionici, la quale espone l'atleta al rischio di morte improvvisa nel corso dell'attività sportiva^{6,7}.

Questa classificazione delle alterazioni ECG presenta importanti implicazioni per la diagnosi clinica di malattia cardiovascolare e la stratificazione del rischio di morte improvvisa nell'atleta. Le modificazioni ECG comuni dovute all'allenamento fisico (Gruppo 1) non do-

Tabella I Classificazione delle alterazioni elettrocardiografiche dell'atleta

Comuni e correlate all'esercizio (Gruppo 1)	Non comuni e non correlate all'esercizio (Gruppo 2)
Bradicardia sinusale	Inversione dell'onda T
Blocco AV di I grado	Sottoslivellamento del tratto ST
BBDx incompleto	Onde Q patologiche
Ripolarizzazione precoce	Ingrandimento atriale sinistro
Aumento isolato dei voltaggi del QRS	Deviazione assiale sinistra/ emiblocco anteriore sinistro
	Deviazione assiale destra/ emiblocco posteriore sinistro
	Ipertrofia ventricolare destra
	Pre-eccitazione ventricolare
	BBDx o BBSn completo
	QT lungo o corto
	Ripolarizzazione precoce tipo Brugada

AV = atrio ventricolare; BBDx = blocco di branca destra; BBSn = blocco di branca sinistra

Da Corrado et Al⁶

vrebbero destare allarme né comportare ulteriori accertamenti al fine della concessione dell'idoneità allo sport agonistico. Al contrario, un approfondimento diagnostico di secondo livello si rende necessario per gli atleti che presentano alterazioni ECG "non comuni e non correlate all'esercizio fisico", che potrebbero indicare la presenza di una malattia cardiaca a rischio di morte improvvisa (Gruppo 2). La distinzione tra anomalie ECG fisiologiche e patologiche permette di migliorare l'accuratezza diagnostica ed il rapporto costo-beneficio dello screening ECG dell'atleta.

Alterazioni ECG comuni e correlate all'esercizio

Le alterazioni ECG correlate all'esercizio fisico devono essere interpretate in relazione a sesso, razza, grado di allenamento e tipo di sport praticato dall'atleta^{7, 8}. Anomalie dell'ECG si presentano con maggiore prevalenza negli atleti di sesso maschile, di razza nera e che praticano sport di "endurance" ad alto livello di allenamento⁸. In questi atleti, giocano un ruolo importante fattori genetici ed etnici che condizionano un rimodellamento cardiovascolare più pronunciato, sia strutturale sia neuro-autonomico, in risposta all'allenamento fisico e all'attività agonistica. Il livello e la durata dell'allenamento, la capacità aerobica ed il tipo di attività sportiva sono altresì importanti. Bradicardia sinusale ed aumento dei voltaggi del QRS sono più spesso evidenti negli atleti che svolgono attività sportiva di resistenza, come ciclismo, sci di fondo o canottaggio, che in coloro che praticano sport di forza e velocità⁷. L'aumento di portata cardiaca negli atleti di resistenza è maggiore e si traduce in un più marcato rimodellamento cardiaco sotto forma di aumento dello spessore parietale e del volume del ventricolo sinistro⁹.

Pertanto, bradicardia sinusale, ripolarizzazione precoce o aumento isolato dei voltaggi del QRS possono considerarsi come adattamento fisiologico del cuore d'atleta quando compatibili con sesso, età e razza, e commisurati al grado di allenamento e al tipo di sport. Inoltre, queste alterazioni ECG devono essere interpretate alla luce di storia familiare e personale ed esame obiettivo dell'atleta. In presenza di storia familiare positiva, sintomi o re-

perti obiettivi abnormi, anche alterazioni ECG altrimenti considerate fisiologiche possono diventare clinicamente rilevanti e richiedere ulteriori accertamenti.

Aumento isolato dei voltaggi del QRS

L'allenamento intenso comporta modificazioni strutturali cardiache, come l'aumento delle dimensioni cavitari, degli spessori parietali e della massa ventricolare, che si riflettono sull'ECG¹⁻³. L'ipertrofia ventricolare sinistra fisiologica dell'atleta si traduce in aumento isolato dei voltaggi del QRS, con asse del QRS normale, normale pattern di attivazione atriale e ventricolare, e normale ripolarizzazione ventricolare (segmento ST ed onda T normali)^{7, 10, 11}. L'ECG dell'atleta sano con ipertrofia fisiologica frequentemente soddisfa i criteri di voltaggio del QRS di Sokolow-Lyon (onda S in V1 + onda R in V5 > 35 mm)⁷. Non si riscontrano, invece, altri criteri di ipertrofia ventricolare sinistra (non di voltaggio) quali l'ingrandimento atriale sinistro, la deviazione assiale sinistra, il sottoslivellamento del tratto ST, l'inversione delle onde T e il ritardo della deflessione intrinsecoide. Tali anomalie devono porre il sospetto di una ipertrofia ventricolare sinistra patologica, ad esempio da cardiomiopatia ipertrofica, valvulopatia aortica o cardiopatia ipertensiva.

La documentazione di aumento isolato dei voltaggi del QRS nell'ECG di un atleta ben allenato non richiede di regola un approfondimento diagnostico con studio ecocardiografico, a meno che non coesistano criteri di ipertrofia "non-di-voltaggio" – suggestivi per ipertrofia ventricolare sinistra patologica –, sintomi rilevanti e/o una storia familiare positiva per malattie cardiovascolari o morte improvvisa giovanile.

Blocco di branca destra incompleto

La prevalenza del blocco di branca destra incompleto (durata del QRS < 120 msec) nell'atleta varia tra il 35% ed il 50%, e risulta più elevata che nei giovani controlli sani (10%)^{7, 12-14}. Tale quadro ECG si nota più spesso in atleti che praticano sport di resistenza, con una netta predominanza maschile. Piuttosto che un ritardo di conduzione nel sistema His-Purkinje, il blocco di branca verrebbe causato dall'ingrandi-

mento della cavità e dall'aumento della massa del ventricolo destro con conseguente ritardo di conduzione intramiocardico¹².

Il blocco di branca destra incompleto non richiede ulteriori indagini in presenza di anamnesi e di esame obiettivo negativi. Poiché il blocco di branca destra incompleto è un tipico segno ECG del difetto del setto interatriale tipo *ostium secundum*, particolare attenzione deve essere rivolta ad escludere sintomi e/o segni obiettivi (sdoppiamento fisso del secondo tono all'auscultazione cardiaca), suggestivi di questa cardiopatia. L'aspetto ECG di blocco di branca destra incompleto è stato raramente registrato in pazienti con cardiomiopatia/displasia aritmogena del ventricolo destro (ARVC/D)¹⁵. Questa cardiomiopatia deve essere sospettata quando al blocco di branca destra incompleto si associa un'inversione delle onde T "sproporzionatamente" estesa oltre V2 e/o la presenza di battiti ventricolari prematuri con morfologia tipo blocco di branca sinistra. In alcuni casi, sorge il problema della diagnosi differenziale tra blocco di branca destra incompleto ed alterazioni della ripolarizzazione ventricolare tipo Brugada. L'alterazione ECG tipica della sindrome di Brugada consiste in una deflessione positiva lenta alla giunzione R-ST ("onda J") nelle derivazioni V1 e V2, con alterazioni reciproche assenti o minime nelle derivazioni D1 e V5-V6¹⁶. A differenza dell'onda R' osservata nel blocco di branca destra incompleto, l'onda J tipica della sindrome di Brugada non indica un ritardo nell'attivazione del ventricolo destro ma piuttosto una ripolarizzazione precoce con un sopraslivellamento del punto J e della parte iniziale del tratto ST. Il tratto ST diviene poi discendente ed è seguito da una onda T negativa (tipo 1 o *coved type*) o positiva (tipo 2 o *saddle-back*). Nel blocco di branca destra incompleto tipico, l'onda R' registrata in V1 e V2 è associata ad una onda S reciproca in D1 e V5/V6, e non è dimostrabile alcun sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni precordiali destre¹⁷. In rari casi, la diagnosi differenziale richiede un test farmacologico con agenti che bloccano i canali del sodio.

Ripolarizzazione precoce

La ripolarizzazione precoce è tradizionalmente considerata un fenomeno elettrocardiografico

idiopatico e benigno, la cui prevalenza nei giovani sani viene stimata tra l'1 ed il 2%, con predominanza per il sesso maschile^{18,19}. Il quadro ECG di ripolarizzazione precoce è la regola (50-80% dei casi) piuttosto che l'eccezione nell'ECG basale di atleti allenati²⁰. La caratteristica ECG più importante è il sopraslivellamento della giunzione QRS-ST (punto J) di almeno 0,1 mV rispetto alla isoelettrica, spesso associato con un'incisura o uno slargamento della parte terminale del complesso QRS. La ripolarizzazione precoce può variare per sede, morfologia e grado. Più spesso si osserva nelle derivazioni precordiali, con massimo sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni medio-laterali (V3-V4). Il sopraslivellamento massimo dell'ST può anche registrarsi più lateralmente (derivazioni V5, V6, DI, aVL), inferiormente (DII, DIII, aVF) o anteriormente (V2-V3)^{20,21}. Il pattern morfologico più comune nella razza caucasica è caratterizzato da sopraslivellamento del tratto ST a concavità superiore che si continua con un'onda T positiva ("alta e appuntita") in sede precordiale destra (figura 1A). Negli atleti di razza afro-caribica, invece, si osserva più frequentemente un quadro caratterizzato da sopraslivellamento del tratto ST a convessità superiore, seguito da una onda T negativa (figura 1B), prevalentemente in V2-V4. Quest'ultimo pattern, a causa della morfologia "cupoliforme" del tratto ST, può creare problemi di diagnosi differenziale con le alterazioni ECG (tipo "a tenda") della sindrome di Brugada (vedi *anomalie dell'ECG tipo Brugada*).

L'entità del sopraslivellamento del tratto ST è caratteristicamente modulata da influenze neurovegetative, frequenza cardiaca e farmaci; ciò spiega la natura dinamica delle alterazioni ECG e la variabilità del sopraslivellamento del tratto ST nel tempo¹⁸. Il rallentamento della frequenza cardiaca accentua il sopraslivellamento del tratto ST, mentre la tachicardia sinusale che si instaura nel corso dell'esercizio o in seguito all'infusione di isoproterenolo tende a ridurre o eliminare l'aspetto di ripolarizzazione precoce.

Uno studio recente ha dimostrato la più elevata prevalenza del pattern ECG di ripolarizzazione precoce nelle derivazioni inferiore e/o laterali (con allargamento/rallentamento della porzione terminale del QRS) nei pazienti con

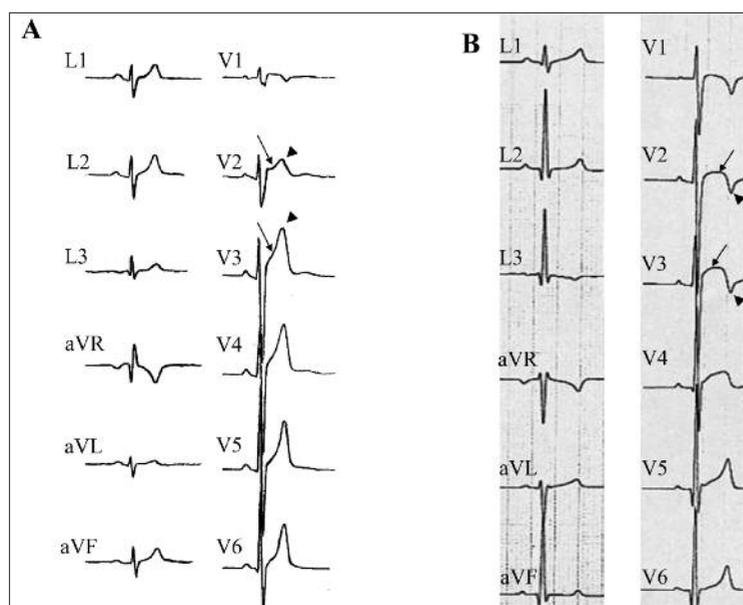


Figura 1 Differenti pattern di ripolarizzazione precoce in due atleti sani.

A: Sopraslivellamento del tratto ST a concavità superiore (freccia) che si continua con un'onda T positiva, "alta e appuntita" (punta di freccia).

B: Sopraslivellamento del tratto ST a convessità superiore (freccia), seguito da una onda T negativa (punta di freccia).
Da Corrado et Al⁶.

storia di fibrillazione ventricolare idiopatica²². Lo studio è un'analisi retrospettiva di una popolazione di pazienti altamente selezionati con episodi di sincope/arresto cardiaco da tachicardia ventricolare polimorfa o di fibrillazione ventricolare *short coupled*. I dati ad oggi disponibili non consentono di affermare che nella popolazione generale di giovani asintomatici ed atleti questo pattern ECG sia un marker di rischio per aritmie ventricolari maligne.

Nella popolazione generale di giovani atleti la ripolarizzazione precoce è un aspetto ECG frequente, fisiologico e benigno che non richiede alcun approfondimento clinico/diagnostico. Negli atleti allenati le alterazioni del tratto ST nelle derivazioni precordiali destre da ripolarizzazione precoce presentano caratteristiche per lo più distintive rispetto a quelle della ARVC/D e della sindrome di Brugada (figura 2)²⁰⁻²³. Raramente si rende necessario un test farmacologico con bloccanti del canale del sodio, uno studio elettrofisiologico o un test di *imaging* cardiaco per giungere alla diagnosi conclusiva. Negli atleti con storia di sincope o arresto cardiaco, che rimane inspiegato dopo un approfondito studio clinico rivolto ad escludere una sottostante malattia cardiovascolare o meccanismo neuromediato, il pattern ECG di ripolarizzazione precoce nelle derivazioni inferiori e/o laterali (specialmente se associato a prominente allungamento della parte

finale del QRS) dovrebbe far sorgere il sospetto di una possibile fibrillazione ventricolare idiopatica²².

Alterazioni ECG non comuni e non correlate all'allenamento

La maggior parte delle patologie cardiovascolari responsabili di morte improvvisa nei giovani atleti agonisti sono clinicamente silenti e vengono raramente sospettate o diagnosticate sulla base di sintomi spontanei. Gli oltre 25 anni di esperienza italiana con la visita di idoneità sportiva hanno dimostrato che affiancare l'ECG a 12 derivazioni ad anamnesi ed esame obiettivo consente di aumentare sensibilmente la probabilità di sospettare la presenza di una malattia cardiovascolare a rischio di morte improvvisa in atleti altrimenti asintomatici e quindi di salvarne la vita²⁴⁻²⁶. Il gruppo delle patologie che possono essere sospettate/identificate all'ECG comprende le cardiomiopatie (come cardiomiopatia ipertrofica, cardiomiopatia/dislasiya aritmogena del ventricolo destro e cardiomiopatia dilatativa), la stenosi aortica, le malattie dei canali ionici (come sindrome del QT lungo, sindrome del QT corto, sindrome di Brugada, e la malattia di Lenègre), e la sindrome di Wolf-Parkinson-White. Queste malattie sono responsabili di due terzi delle morti improvvise nei giovani

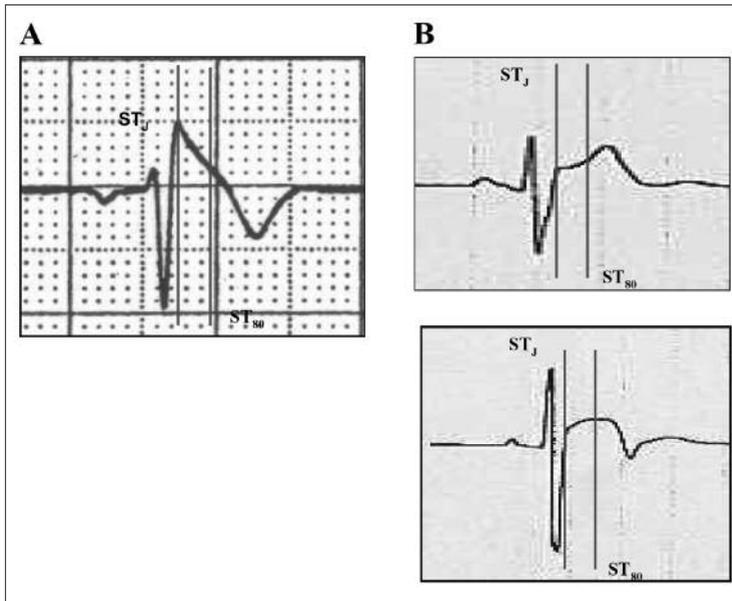


Figura 2 Diagnosi differenziale tra (A) un paziente con sindrome di Brugada e (B) due atleti allenati. Linee verticali marcano il punto J (ST_j) e 80 ms dopo il punto J (ST_{80}) dove l'ampiezza del soprassollimento del tratto ST è calcolata. Il soprassollimento del tratto ST tipo *coved type* in un paziente con sindrome di Brugada è caratterizzato da un soprassollimento del tratto ST con andamento "downsloping" con un rapporto ST_j/ST_{80} di 1,9. Il pattern di ripolarizzazione precoce nelle derivazioni precordiali destre in entrambi gli atleti dimostra un soprassollimento del punto J con tratto ST "upsloping" e rapporto $ST_j/ST_{80} < 1$. Da Corrado et Al²¹.

atleti agonisti. Le anomalie elettrocardiografiche associate con tali patologie includono alterazioni della ripolarizzazione come l'inversione delle onde T e il sottosollimento del tratto ST, onde Q patologiche, difetti di conduzione intraventricolari, pre-eccitazione ventricolare, intervallo QT lungo e corto e alterazioni della ripolarizzazione ventricolare simil-Brugada (tabella I). A differenza delle caratteristiche ECG tipiche del cuore d'atleta, queste anomalie potenzialmente patologiche sono relativamente poco comuni (< 5%) e non correlate all'allenamento. Un approfondimento clinico si rende necessario negli atleti che mostrano queste alterazioni ECG al fine di confermare (o escludere) una sottostante malattia cardiovascolare.

Criteria non-di-voltaggio per ipertrofia ventricolare sinistra

La cardiomiopatia ipertrofica è la causa principale di morte improvvisa cardiaca in giovani atleti agonisti (≤ 35 anni)²⁷. Questa cardiomiopatia può costituire un problema di diagnosi differenziale con gli adattamenti fisiologici del cuore d'atleta. Dato che le alterazioni ECG della cardiomiopatia ipertrofica e delle cardiopatie associate ad ipertrofia ventricolare sinistra si differenziano da quelle legate all'allenamento, l'ECG ha un ottimo potere discrimina-

torio tra ipertrofia fisiologica e patologica. L'isolato aumento di voltaggio del QRS (secondo i criteri di Sokolow-Lyon o di Cornell per ipertrofia ventricolare sinistra) è molto raro (circa 1,9%) nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica, nei quali l'ipertrofia patologica è caratteristicamente associata a uno o più criteri di ipertrofia ventricolare sinistra "non-di-voltaggio", come l'ingrandimento atriale sinistro, la deviazione assiale sinistra, il ritardo della deflessione intrinsecoide, l'alterazione del segmento ST e delle onde T, e le onde Q patologiche^{28,29}.

Gli atleti che presentano criteri ECG "non-di-voltaggio" per ipertrofia ventricolare sinistra dovrebbero essere sottoposti ad ecocardiogramma al fine di escludere la presenza di patologie organiche del cuore e l'ipertrofia patologica (come la cardiomiopatia ipertrofica), indipendentemente dal risultato della anamnesi familiare e personale.

SOTTOSOLLIMENTO DEL TRATTO ST Sebbene il soprassollimento del tratto ST da ripolarizzazione precoce sia un reperto comune del cuore d'atleta, il sottosollimento del tratto ST si osserva raramente all'ECG basale. In letteratura, il sottosollimento del tratto ST viene in genere trattato in combinazione all'inversione delle onde T, rendendo difficile stabilirne la prevalenza come alterazione ECG isolata.

La presenza di sottoslivellamento del tratto ST all'ECG di base, sia isolato sia associato ad inversione delle onde T, richiede l'esecuzione di ulteriori indagini per escludere la presenza di una patologia cardiaca.

INVERSIONE DELLE ONDE T Studi recenti su ampie popolazioni di atleti hanno confutato l'idea tradizionale che le onde T invertite siano modificazioni comuni e correlate all'allenamento nell'atleta. Pelliccia et Al⁷ hanno documentato una prevalenza di inversione delle onde T del 2,7% su 1.005 atleti d'élite e del 2,3% in una popolazione formata da 32.652 giovani atleti amatoriali. Sharma et Al¹¹ hanno confermato che la prevalenza dell'inversione delle onde T è simile tra atleti e controlli sedentari (rispettivamente 4,4% contro 4%). La presenza di inversione delle onde T (≥ 2 mm in ≥ 2 derivazioni adiacenti) nell'atleta è un segno poco specifico ma di allarme per la possibile presenza di una patologia cardiovascolare che espone al rischio di morte improvvisa durante sport. L'inversione delle onde T nelle derivazioni inferiori (DII, DIII o aVF) e/o in quelle laterali (DI, aVL, V5-V6) deve far sospettare la presenza di cardiopatia ischemica, cardiopatia ipertensiva cardiomiopatia, o valvulopatia aortica. La persistenza dopo la pubertà di onde T invertite nelle derivazioni precordiali destre (oltre V1) può essere espressione di una cardiopatia congenita con sovraccarico di volume e/o di pressione del ventricolo destro, di ARVC/D e, raramente, di una patologia ereditaria dei canali del sodio o del potassio. Studi recenti hanno dimostrato che l'aspetto ECG di inversione delle onde T oltre V1 negli atleti è meno comune di quanto precedentemente ritenuto dopo la pubertà (< 1,5%), ma deve essere attentamente valorizzato come segno di una possibile ARVC/D³⁰.

L'inversione delle onde T in giovani atleti apparentemente sani può rappresentare l'espressione fenotipica iniziale di una cardiomiopatia, prima ancora che le tecniche di *imaging* evidenzino alterazioni cardiache strutturali. Pertanto, la negatività dei test di *imaging* cardiaco in atleti con onde T negative non esclude la presenza di una malattia cardiaca le cui alterazioni strutturali potrebbero manifestarsi a distanza di tempo.

Quindi, non si dovrebbe arrivare alla conclusione che l'inversione delle onde T sia secondaria all'adattamento del cuore all'esercizio prima di aver escluso mediante uno approfondito studio clinico, comprensivo di screening familiari ed eventuali indagini genetiche molecolari, la presenza di una malattia cardiovascolare ereditaria. L'osservazione recente che l'inversione delle onde T può costituire la manifestazione clinica isolata e iniziale di una malattia cardiaca strutturale, sottolinea l'importanza di continuare la sorveglianza clinica e di sottoporre a follow-up ECG ed ecg gli atleti con tali alterazioni della ripolarizzazione, anche dopo una prima valutazione negativa per patologia cardiaca clinicamente dimostrabile.

Il significato di alterazioni minori della ripolarizzazione, come la presenza di onde T appiattite e/o invertite poco profonde (< 2 mm) in ≥ 2 derivazioni adiacenti (specialmente le derivazioni inferiori e/o laterali), non è ben definito. Queste alterazioni tendono a scomparire con l'esercizio e, in questo contesto, dovrebbero essere considerate un fenomeno ECG da ipertono vagale. Tuttavia, analogamente alle T invertite più profonde (≥ 2 mm), anche queste anomalie minori sono rare negli atleti (< 0,5%)¹¹ e, invece, frequenti nei pazienti con cardiomiopatia. Questo suggerisce che anche quando poco profonde le onde T invertite possono rappresentare un segno di patologia cardiaca e necessitano di ulteriori indagini e di adeguato follow-up prima di poter essere definitivamente interpretate come da rimodellamento neuro-autonomico fisiologico.

ANOMALIE DI CONDUZIONE INTRAVENTRICOLARE Il blocco di branca sinistra completo (durata del QRS > 120 msec) e gli emiblocchi anteriore e posteriore sono rari tra gli atleti (< 2%), e rappresentano un possibile segno di patologia cardiovascolare maligna^{31,32}.

In presenza di tali anomalie di conduzione intraventricolare è necessario effettuare una valutazione cardiologica completa di test da sforzo, ECG-Holter e indagini di *imaging* per la valutazione della causa sottostante. Sarebbe opportuno ottenere un ECG dei fratelli dei giovani atleti con un quadro ECG di blocco bifascicolare (blocco di branca sinistro, blocco

di branca destro + emiblocco anteriore sinistro o posteriore sinistro) per escludere la presenza di una patologia geneticamente determinata del tessuto di conduzione che ne causa un progressivo deterioramento (malattia di Lènegre)³³.

DIFETTI DI CONDUZIONE INTRAVENTRICOLARE ASPECIFICI

In presenza di un complesso QRS di durata superiore a 110 msec ma in assenza dei criteri diagnostici di blocco di branca destra o sinistra si parla di difetto di conduzione intraventricolare aspecifico¹⁷. Poiché il ritardo di conduzione si verifica nel miocardio ventricolare più che nel tessuto di conduzione specializzato, questo difetto di conduzione è un indicatore ECG di possibile patologia cardiaca particolarmente importante ed è richiesta un'accurata valutazione cardiovascolare. Per esempio, un allargamento del QRS (> 110 msec) a livello delle derivazioni che esplorano il ventricolo destro (V1-V3), spesso associato a “onde epsilon” (incisura terminale del QRS) e/o onde S di durata prolungata, è considerato un marker ECG della ARVC/D.

PRE-ECCITAZIONE VENTRICOLARE (WOLFF-PARKINSON-WHITE)

La prevalenza della pre-eccitazione ventricolare nella popolazione generale varia dallo 0,1% allo 0,3% e non è maggiore tra gli atleti. L'attività sportiva in presenza di una pre-eccitazione manifesta può esporre l'atleta a rischio di morte improvvisa se la via atrio-ventricolare accessoria è capace di una conduzione anterograda veloce³⁴.

Gli atleti con pre-eccitazione ventricolare dovrebbero essere inviati ad uno specialista per una valutazione mediante studio elettrofisiologico, transesofageo o intracavitario, per valutare l'inducibilità di una tachicardia da rientro atrio-ventricolare e il periodo refrattario anterogrado della via accessoria (inteso come il più corto intervallo R-R pre-eccitato a riposo e durante esercizio o stimolazione adrenergica farmacologica). Tali dati influenzano la concessione dell'idoneità alla pratica sportiva agonistica, la stratificazione del rischio e la terapia, inclusa l'ablazione transcatetere.

INTERVALLO QT LUNGO O CORTO La presenza di un valore di QTc (QT corretto per la frequen-

za cardiaca utilizzando la formula di Bazett) ≥ 500 msec, altrimenti inspiegato, è un segno inequivocabile di sindrome del QT lungo indipendentemente dall'anamnesi familiare e dai sintomi. In caso di allungamento del QTc borderline < 500 msec è necessaria una valutazione più approfondita per giungere ad una diagnosi definitiva. Un ECG-Holter delle 24 ore può consentire la registrazione di un prolungamento del QTc più pronunciato (e diagnostico) o di anomalie del tratto ST-T, alternanza delle onde T ed episodi di tachicardia ventricolare polimorfa. Un test da sforzo può incrementare l'accuratezza diagnostica perché l'accorciamento del QT da sforzo è inadeguato e/o le alterazioni della ripolarizzazione diventano più pronunciate e riconoscibili durante il recupero nei pazienti con sindrome del QT lungo. La risposta dell'ECG all'esercizio può variare a seconda del genotipo alla base della sindrome: il QTc aumenta nella variante 1 (LQT1), rimane invariato nella variante 2 (LQT2) e diminuisce eccessivamente nella variante 3 (LQT3)³⁵. Gli atleti con un QTc marcatamente prolungato dovrebbero essere inviati da uno specialista per raggiungere una diagnosi definitiva e per la stratificazione del rischio con strumenti che comprendano l'analisi genetica.

La sindrome del QT corto può essere presa in considerazione in presenza di un intervallo QTc < 340 msec in assenza di cause secondarie³⁶. L'identificazione di un intervallo QT patologicamente corto dovrebbe comportare l'avvio di uno screening a cascata sui familiari e di una valutazione genetica.

ANOMALIE DELL'ECG SIMIL-BRUGADA Il sospetto diagnostico di sindrome di Brugada deve essere preso in considerazione in presenza di una deflessione positiva lenta alla giunzione R-ST (“onda J”) seguita da un segmento ST discendente sia di tipo *coved* (con onda T negativa) sia di tipo *saddle-back* (con onda T positiva) nelle derivazioni V1-V3, in assenza di altre cause di sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni precordiali destre come le cardiomiopatie, le miocarditi o l'assunzione di farmaci antidepressivi. L'analisi della morfologia del segmento ST-T in genere consente di operare una diagnosi differenziale con il quadro di ripolarizzazione precoce nelle derivazioni pre-

cordiali destre tipico del "cuore d'atleta". Gli atleti mostrano un tratto ST ascendente con rapporto $ST_T/ST_{80} \leq 1$ mentre i pazienti con sindrome di Brugada mostrano un tratto ST discendente con rapporto $ST_T/ST_{80} \geq 1$ (figura 2). In casi selezionati va effettuato un test far-

macologico con agenti bloccanti dei canali del sodio per formulare una diagnosi definitiva. L'atleta con diagnosi di sindrome di Brugada deve essere inviato ad un cardiologo-elettrofisiologo per la stratificazione del rischio e lo screening clinico e genetico dei familiari.

BIBLIOGRAFIA

- HUSTON P, PUFFER JC, MACMILLAN RW: The athletic heart syndrome. *N Engl J Med* 1985;315:24-32
- FAGARD R: Athlete's heart: *Heart* 2003;89:1455-1461
- CORRADO D, THIENE G, NAVA A et Al: Sudden death in young competitive athletes: clinico-pathologic correlations in 22 cases. *Am J Med* 1990;89:588-596
- CORRADO D, BASSO C, THIENE G: Sudden death in young athletes. *Lancet* 2005;366 (Suppl. 1):S47-48
- WU J, STORK TL, PERRON AD et Al: The athlete's electrocardiogram. *Am J Emerg Med* 2006;24:77-86
- CORRADO D, PELLICCIA A, HEIDBUCHEL H et Al: Section of Sports Cardiology, European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation; Working Group of Myocardial and Pericardial Disease, European Society of Cardiology. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur Heart J* 2010;31:243-259
- PELLICCIA A, MARON BJ, CULASSO F et Al: Clinical significance of abnormal electrocardiographic patterns in trained athletes. *Circulation* 2000;102:278-284
- BASAVARAJAIAH S, BORAITA A, WHYTE G et Al: Ethnic differences in left ventricular remodeling in highly-trained athletes: relevance to differentiating physiologic left ventricular hypertrophy from hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2256-2262
- MARON BJ, PELLICCIA A: The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. *Circulation* 2006;114:1633-1644
- BALADY GJ, CADIGAN JB, RYAN TJ: Electrocardiogram of the athlete: An analysis of 289 professional football players. *Am J Cardiol* 1984;53:1339-1343
- SHARMA S, WHYTE G, ELLIOTT P et Al: Electrocardiographic changes in 1000 highly trained junior elite athletes. *Br J Sports Med* 1999;33:319-324
- LANGDEAU JB, BLIER L, TURCOTTE H et Al: Electrocardiographic findings in athletes: the prevalence of left ventricular hypertrophy and conduction defects. *Can J Cardiol* 2001;17:655-659
- PEIDRO R, BRIÓN G, ANGELINO A et Al: Cardiovascular and physical capacity findings in Argentine soccer professional players. *Rev Argent Cardiol* 2004;72:263-269
- MOORE EN, BOINEAU JP, PATTERSON DF: Incomplete right bundle branch block: An electrocardiographic enigma and possible misnomer. *Circulation* 1971;44:678-687
- CORRADO D, BASSO C, THIENE G: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnosis, prognosis, and treatment. *Heart* 2000;83:588-595
- GUSSAK I, BJERREGAARD P, EGAN TM et Al: ECG phenomenon called the J wave. History, pathophysiology, and clinical significance. *J Electrocardiol* 1995;28:49-58
- WILLEMS JL, ROBLES DE MEDINA EO, BERNARD R et Al: Criteria for intraventricular conduction disturbances and pre-excitation. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:1261-1275
- GUSSAK I, ANTZELEVITCH C: Early repolarization syndrome: Clinical characteristics and possible cellular and ionic mechanisms. *J Electrocardiol* 2000;33:299-309
- BOINEAU JP: The early repolarization variant- an electrocardiographic enigma with both QRS and JSTT anomalies. *J Electrocardiol* 2007;40:3e1-e10
- BIANCO M, BRIA S, GIANFELICI A et Al: Does early repolarization in the athlete have analogies with the Brugada syndrome? *Eur Heart J* 2001;22(6):504-510
- CORRADO D, PELLICCIA A, ANTZELEVITCH C et Al: ST segment elevation and sudden death in the athlete. In: ANTZELEVITCH C, ed. The Brugada syndrome: from bench to bedside. Oxford: Blackwell Futura; 2005:119-129
- HAÏSSAGUERRE M, DERVAL N, SACHER F et Al: Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008;358:2016-2023
- TURRINI P, CORRADO D, BASSO C et Al: Dispersion of ventricular depolarization-repolarization: a noninvasive marker for risk stratification

- in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2001;103:3075-3080
24. CORRADO D, BASSO C, SCHIAVON M et Al: Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med* 1998;339:364-369
 25. CORRADO D, PELLICCIA A, BJORNSTAD HH et Al: Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:516-524
 26. MYERBURG RJ, VETTER VL: Electrocardiograms should be included in preparticipation screening of athletes. *Circulation* 2007;116:2616-2626
 27. MARON BJ: Sudden death in young athletes. *N Engl J Med* 2003;349:1064-1075
 28. MELACINI P, FASOLI G, CANCIANI B et Al: Hypertrophic cardiomyopathy: Two-dimensional echocardiographic score versus clinical and electrocardiographic findings. *Clin Cardiol* 1989;12:443-452
 29. MELACINI P, CIANFROCCA C, CALORE C et Al: Marginal overlap between electrocardiographic abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and trained athletes: Implications for preparticipation screening. *Circulation* 2007;116:765[abstract 3390]
 30. CORRADO D, MICHELI P, SCHIAVON M et Al: Prevalence and clinical significance of right precordial T-wave inversion at electrocardiographic preparticipation screening: a prospective study on 3086 young competitive athletes. *Circulation* 2007;116:765[abstract 3392]
 31. KREGER BE, ANDERSON KM, KANNEL WB: Prevalence of intraventricular block in the general population: The Framingham Study. *Am Heart J* 1989;117:903-910
 32. AGARWAL AK, VENUGOPALAN P: Right bundle branch block: varying electrocardiographic patterns. Aetiological correlation, mechanisms and electrophysiology. *Int J Cardiol* 1999;71:33-39
 33. KYNDT F, PROBST V, POTET F et Al: Novel SCN5A mutation leading either to isolated cardiac conduction defect or Brugada syndrome in a large French family. *Circulation* 2001;104:3081-3086
 34. HEIDBUCHEL H, PANHUYZEN-GOEDKOOP N, CORRADO D et Al: Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports of patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions. Part 1: Supraventricular arrhythmias and pacemakers. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:475-484
 35. KAPETANOPOULOS A, KLUGER J, MARON BJ et Al: The congenital long QT syndrome and implications for young athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38:816-825
 36. MAURY P, EXTRAMIANA F, SBRAGIA P et Al: Short QT syndrome. Update on a recent entity. *Arch Cardiovasc Dis* 2008;101:779-786

LO SPORT FACILITA LE ARITMIE?

Pietro Delise, Emanuela Lanari, Nadir Sitta, Monica Centa

UO di Cardiologia, Ospedale di Conegliano (TV)

Lo sport ha effetti sull'apparato cardiovascolare che si manifestano sia durante il singolo gesto atletico sia nel tempo come conseguenza della pratica sportiva abituale.

Il singolo gesto atletico comporta un'attivazione del sistema simpatico, un aumento della portata cardiaca e un aumento del consumo miocardico di ossigeno che potenzialmente possono avere effetti aritmogeni attraverso meccanismi complessi.

Lo sport abituale, attraverso l'allenamento, determina una serie di adattamenti morfo-funzionali (bradicardia, aumento delle dimensioni del cuore e dei vasi coronarici ecc.) noti sinteticamente come cuore d'atleta. La possibilità che questi ultimi possano avere effetti aritmogeni nei confronti di alcune aritmie è un tema tuttora oggetto di controversia.

Effetti aritmogeni dell'aumento del tono simpatico indotto dal gesto sportivo

L'aumento del tono simpatico di per sé ha un effetto favorente nei confronti di molte aritmie. Il simpatico infatti facilita le aritmie da rientro, da aumentato automatismo e alcune di quelle da riecitazione focale¹.

Tra le aritmie da rientro ricordiamo quelle sopraventricolari come la tachicardia nodale comune e non comune, la tachicardia atrio-ventricolare da via anomala (manifesta e occulta), la tachicardia atriale ecc. Tale effetto aritmogeno si esplica attraverso una riduzione della refrattarietà che interessa tutte le strutture coinvolte nei vari tipi di rientro (il nodo AV, l'atrio e le vie anomale). A conferma di questo assunto teorico esiste l'osservazione clinica che molti soggetti con tachicardie parossistiche sopraventricolari hanno le crisi prevalentemente o esclusivamente durante sforzo. E viceversa lo studio elettrofisiologico spesso non è in grado di riprodurre tali aritmie a ri-

poso, ma solo sotto sforzo o infusione di catecolamine².

Questo effetto facilitante sul nodo AV e sulle vie anomale spiega anche il motivo per cui nella fibrillazione e nel flutter atriale lo sforzo può comportare un aumento a volte drammatico della frequenza ventricolare, soprattutto in presenza di una via anomala manifesta³.

La riduzione della refrattarietà indotta dal simpatico si esplica anche a livello ventricolare e facilita le tachicardie ventricolari da rientro sia in assenza che in presenza di una cardiopatia organica.

Lo stimolo simpatico, come già detto, facilita anche le tachicardie da aumentato automatismo come ad esempio le tachicardie atriali focali.

Stesso effetto si esplica nelle aritmie da post-potenziali precoci e tardivi e da riecitazione focale nella sindrome da QT lungo (LQT1 e LQT2 in particolare), nella tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica ecc.¹.

In ogni caso, va sottolineato che l'effetto proaritmico del simpatico si esplica di regola in presenza di un substrato elettrofisiologico preesistente sia che questo sia una anomalia primaria (es. via anomala, doppia via nodale ecc.) o la conseguenza di una cardiopatia sub-cellulare (es. malattia dei canali ionici) od organica (es. post-infarto).

In assenza di un substrato, anche minimo, non vi è la prova che la fisiologica stimolazione simpatica possa essere causa di aritmie maggiori.

Effetti aritmogeni dell'aumento del consumo miocardico di ossigeno indotto dal gesto sportivo

Lo sforzo fisico richiede un aumento della portata cardiaca e quindi del lavoro cardiaco ottenuto essenzialmente attraverso la tachicardia e

l'aumento della contrattilità. Ne deriva un aumento del consumo miocardico di ossigeno.

Un cuore normale è perfettamente in grado di sostenere senza conseguenze questo aumento del consumo di ossigeno cardiaco grazie soprattutto all'incremento della portata coronarica.

In presenza di una patologia coronarica (coronaropatia congenita o acquisita) e/o di una patologia miocardica (ipertrofia, patologia del microcircolo ecc.) l'aumento del consumo di ossigeno può essere causa di ischemia miocardica. Quest'ultima di per sé, attraverso le ben note conseguenze sulla elettrofisiologia cellulare, può provocare aritmie atriali e ventricolari con meccanismi diversi⁴.

Effetti potenzialmente aritmogeni degli adattamenti morfo-funzionali indotti dall'allenamento nel soggetto sano

Alcuni Autori sostengono che il rimodellamento cardiaco indotto dall'allenamento possa avere un effetto aritmogeno anche in assenza di cardiopatia. Questo effetto si esplicherebbe in particolare per la fibrillazione atriale (FA)⁵ e per i battiti prematuri ventricolari (BPV)⁶.

Il razionale alla base di tale opinione è che lo sport abituale tenda a dilatare gli atri e i ventricoli e questo rimodellamento, caratteristico del cuore d'atleta, faciliterebbe tali aritmie.

Fibrillazione atriale idiopatica: è favorita dallo sport?

Alcuni Autori sostengono che l'attività fisica aerobica (es. ciclismo, maratona ecc.) aumenti

la probabilità di fibrillazione atriale idiopatica in soggetti adulti maturi. Tale opinione è sostenuta da diversi Autori⁷⁻⁹ e in particolare dal Gruppo di Mont et Al che hanno pubblicato una review nel 2009⁷.

I lavori scientifici che sostengono questa tesi sono basati solo su studi osservazionali mentre non esistono, per motivi di intuibile difficoltà organizzativa, lavori prospettici randomizzati. In generale tutti questi lavori osservazionali contengono una serie di bias che ne inficiano il valore scientifico.

Ad esempio uno dei primi lavori di Karjalainen et Al del 1998⁷ sosteneva la maggiore incidenza di fibrillazione atriale nello sportivo sano rispetto alla popolazione sana non sportiva. Per dimostrare ciò tali Autori hanno fatto uno studio di popolazione in 795 soggetti (sportivi e sedentari) seguiti con questionario per 10 anni. Nella valutazione finale furono esclusi coloro che svilupparono nel tempo una cardiopatia di ogni tipo, diabete e ipertensione. Nella popolazione rimanente di soggetti sani fu riscontrata una maggiore incidenza di FA negli atleti rispetto ai non atleti (figura 1 A). Rileggendo in modo critico il lavoro si nota la diversa morbilità e mortalità negli sportivi e nei non sportivi, clamorosamente a favore degli sportivi. Ma soprattutto manca l'incidenza di FA nei due gruppi (figura 1 B) che verosimilmente avrebbe sfavorito i non sportivi. Tale lavoro giunge a conclusioni opinabili perché dà per scontato qualcosa che non lo è affatto: e cioè che la fibrillazione atriale idiopatica ha un meccanismo diverso rispetto alla fibrillazione atriale non idiopatica. In sostanza l'Autore ha

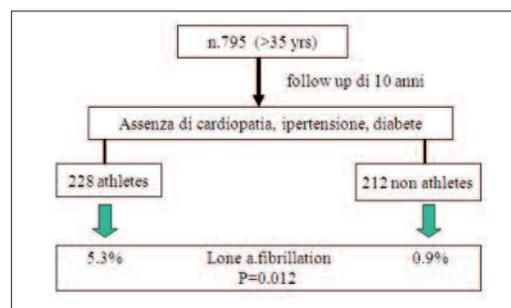


Figura 1A Casistica del lavoro di Karjalainen et Al⁷. Composta da 795 atleti e non atleti. Sono stati eliminati dal follow-up i soggetti con anomalie cardiovascolari e/o diabete. Tra i soggetti rimanenti emerge una maggiore incidenza di FA nel gruppo di atleti.

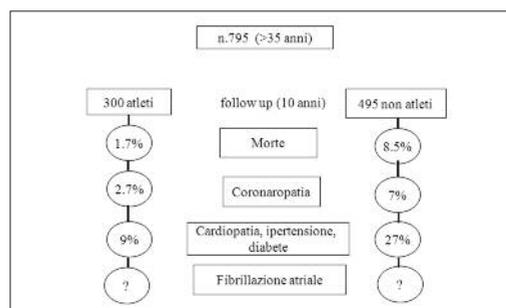


Figura 1B Casistica del lavoro di Karjalainen et Al⁷ descritta nella figura 1 A. È riportata nel dettaglio la composizione della casistica completa con gli eventi nel follow-up.

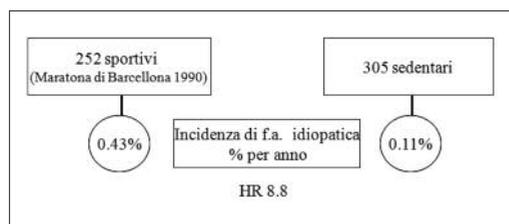


Figura 2 Casistica di Molina et Al⁹ che riporta una maggiore incidenza di FA nel gruppo di atleti. Vedi il testo per i commenti.

escluso dal gruppo dei non atleti un numero presumibilmente elevato di soggetti con fibrillazione atriale solo perché ipertesi e/o diabetici, almeno in parte tali a causa della sedentarietà.

Un recente lavoro di Molina (del gruppo di Mont)⁹ porta a sua volta argomenti a favore di questa tesi confrontando il follow-up di 252 partecipanti alla maratona di Barcellona del 1990 e parallelamente di 305 sedentari (figura 2). La conclusione è che i primi hanno una maggiore incidenza di FA (0.43% vs 0.11% all'anno). Anche questo lavoro presenta dei limiti evidenti e qualche perplessità nella selezione della casistica. Innanzitutto colpisce il fatto che tra i maratoneisti il 44% erano fumatori (contro il 33% dei sedentari), il che fa sorgere dei dubbi se fossero veramente atleti o corridori occasionali. Inoltre il follow-up dei primi fu quasi il doppio dei secondi (11.6 vs 6.4 anni) e il numero di eventi risicato (9 vs 2). Infine gli sportivi sani che svilupparono FA avevano più spesso, rispetto agli sportivi senza FA, risposte ipertensive da sforzo e atri sinistri più voluminosi; in altre parole avevano delle anomalie indipendenti dallo sport.

Per tali motivi, a tutt'oggi manca la prova che l'attività fisica possa essere la causa della fibrillazione atriale dello sportivo. Probabilmente nello sportivo sano la causa più frequente della fibrillazione atriale (analogamente alla fibrillazione atriale del sedentario sano o con ipertensione) ha una genesi focale dalle vene polmonari¹ che non dipende dallo sport ma da altri fattori.

Tuttavia, almeno a titolo speculativo, è possibile ipotizzare che in soggetti predisposti alla fibrillazione atriale e/o con fibrillazione atriale parossistica di breve durata, l'aumento del tono vagale e forse la dilatazione atriale possa avere un effetto favorente nei confronti di forme sostenute.

Battiti prematuri ventricolari frequenti in assenza di cardiopatia: sono facilitati dallo sport?

Lo screening pre-agonistico può svelare la presenza di BPV in sportivi sani e asintomatici. I BPV sporadici sono relativamente comuni. Al contrario i BPV frequenti sono un fenomeno raro.

Nel lavoro di Biffi et Al del 2002¹⁰ la presenza di BPV > 100/24 ore è riportata nell'1.5% della popolazione degli atleti del Centro CONI di Roma (BPV > 2000/24 ore 0.4%).

In assenza di cardiopatia la loro causa non è nota. Biffi et Al nel 2004⁶ suggerì che potessero essere la conseguenza delle modificazioni morfo-funzionali del cuore d'atleta.

Tale ipotesi era sostenuta da alcuni dati ottenuti da uno studio condotto su 70 atleti con BPV frequenti (> 2000/24 ore) e/o complessi. In questo studio tali Autori osservarono che dopo un disallenamento di tre mesi:

1. i BPV si riducevano significativamente da una media di 10.611 a 2165/24 ore e consensualmente si riducevano le coppie e le TVNS;
2. la maggioranza dei casi (70%) ebbe una reversibilità parziale (47%) o completa (23%) delle aritmie;
3. il 74% dei soggetti con miglioramento del quadro aritmico aveva un cuore normale mentre tutti quelli con scomparsa delle aritmie erano non cardiopatici.

La conclusione degli Autori fu che il detraining aiuta a individuare i soggetti sani in cui l'aritmogenicità è conseguenza dello sport.

I nostri dati personali, presentati al Congresso Venice Arrhythmias dell'ottobre 2009¹¹, sono diversi. In tale occasione abbiamo analizzato 68 atleti, tutti senza cardiopatia e con BPV frequenti (> 100/24 ore, in media 7.096/24 ore) associati o meno a coppie e TVNS. Le caratteristiche di questi atleti sono riassunte nella tabella I.

33 atleti (Gr. A) eseguirono un detraining di almeno 3 mesi. 35 atleti (Gr. B) continuarono l'attività sportiva. Tutti gli atleti dei gruppi A e B ripeterono il test di Holter dopo 5.2 +/- 4.4 e 7.6 +/- 5 mesi rispettivamente. In ambedue i gruppi non vi furono differenze tra l'Holter basale e quello del follow-up. Nel Gruppo A i BPV

Tabella I Caratteristiche basali degli atleti

n.	Maschi	Età (aa)	BPV/ore Media+/-DS (range)	n. pts con > 2.000 BPV/24 ore	Coppie Media/pt	TVNS n/pt
68	53 (78%)	18+/-6	7096+/-7262 (141-36348)	53 (78%)	28+/-88 (0-490)	0.99+/-4 (0-25)

passarono da 9.401 +/- 8.649 a 8.987 +/- 11.758 ($p = 0.7$); nel Gruppo B da 4.922 +/- 4.846 a 5.425 +/- 3.024 ($p = 0.56$) (figura 3).

Nel follow-up il numero di soggetti che ebbero la drastica riduzione o la scomparsa dei BPV (< 100/24 ore) fu 3% nel Gr. A e 8% nel Gr. B (NS). In ambedue i gruppi il numero delle coppie e delle TVNS non si modificò significativamente.

I nostri dati pertanto non sono a favore della interpretazione che BPV frequenti siano una manifestazione del cuore d'atleta. Tra l'altro, se così fosse, dovrebbero essere un fenomeno comune e non raro.

A nostro parere probabilmente i BPV dipendono da altre cause e la loro scoperta nell'atleta è solo legata allo screening pre-agonistico obbligatorio in Italia che permette di far venire alla luce un fenomeno che probabilmente sarebbe rimasto misconosciuto chissà per quanto tempo.

Effetto dell'allenamento sulle aritmie in presenza di cardiopatia

In presenza di cardiopatia un'attività sportiva continuativa potrebbe avere effetti negativi nel

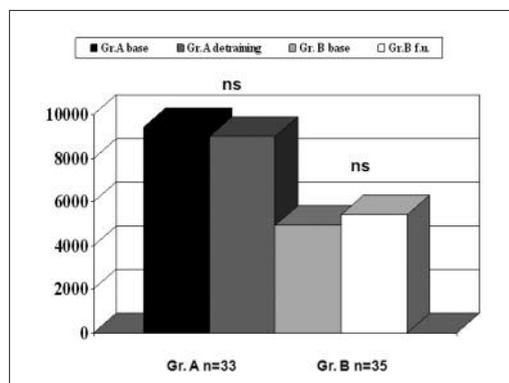


Figura 3 Nostra casistica di atleti sani¹¹ con BPV frequenti seguiti in follow-up parte dopo detraining (Gr. A) e parte senza detraining (Gr. B). Come si vede non ci sono differenze tra la situazione basale e quella a distanza nei due gruppi.

lungo termine. Portano a tale conclusione una serie di osservazioni cliniche anche se, per ovvi motivi, mancano studi prospettici controllati.

Nella cardiomiopatia ipertrofica, in cui esiste un deficit del microcircolo che favorisce l'ischemia miocardica, l'aumento del consumo miocardico di ossigeno può determinare ripetuti fenomeni di micronecrosi. È noto infatti che in questa cardiopatia è frequente osservare sia in vita (con la RMN) sia post-mortem (all'autopsia) aree di fibrosi post-necrotica^{12, 13}. E si ipotizza che l'entità della fibrosi correli con l'insorgenza di aritmie ventricolari.

Nella cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro lo sforzo fisico abituale può favorire il distacco dei desmosomi alterati e la morte cellulare, accelerando il processo evolutivo della malattia. Supporta tale ipotesi il riscontro frequente di questa patologia nei ciclisti con aritmie ventricolari, in cui esiste un cronico sovraccarico emodinamico del ventricolo destro oltre che del ventricolo sinistro¹⁴.

Nelle anomalie coronariche congenite sono segnalati esiti di necrosi pregressa misconosciuta in soggetti morti improvvisamente¹⁵.

Analogamente nella coronaropatia aterosclerotica sono comuni esiti misconosciuti di necrosi miocardica.

In tutte le condizioni elencate, al danno strutturale cardiaco si associa verosimilmente un aumento della aritmogenicità basale che può diventare critica in corso di sforzi improvvisi.

La prevenzione della morte improvvisa aritmica dello sportivo

La morte improvvisa dello sportivo avviene di regola in presenza di una patologia cardiaca nota o sottovalutata.

Nel giovane (< 35 anni) le patologie più spesso implicate sono la cardiomiopatia ipertrofica (in USA)¹⁶, la malattia aritmogena del ventricolo destro (in Italia)⁴, le malattie conge-

nite delle coronarie, le miocarditi ecc. Nell'adulto-maturo (> 35 anni) la causa più comune è la coronaropatia aterosclerotica.

Patologie più rare sono le malattie dei canali ionici e il WPW.

La morte improvvisa dello sportivo è quasi

sempre aritmica attraverso i meccanismi che abbiamo discusso più sopra.

La prevenzione della morte improvvisa non può che passare attraverso un'azione efficace di screening e l'esclusione dallo sport dei soggetti a rischio.

BIBLIOGRAFIA

1. DELISE P: Aritmie. Fisiopatologia e diagnosi: dall'ecg al mappaggio tridimensionale. Cap. 3: Classificazione, meccanismo elettrofisiologico e caratteristiche elettrocardiografiche delle aritmie. CESI Ed., Roma, 2008:63-162
2. DELISE P, D'ESTE D, BONSO A et Al: Utilità dello studio elettrofisiologico transesofageo durante test ergometrico nella valutazione delle tachicardie parossistiche sopraventricolari insorgenti sotto sforzo. *G Ital Cardiol* 1989;19:1094-1104
3. VERGARA G, DELISE P: Dibattito sulla sindrome di Wolff-Parkinson-White. *G Ital Cardiol* 1989;19:234-244
4. CORRADO D, BASSO C, RIZZOLI G, SCHIAVON M, THIENE G: Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1959-1963
5. MONT L, ELOSUA R, BRUGADA J: Endurance sport practice as a risk factor for atrial fibrillation and atrial flutter. *Europace* 2009;11(1):11-17
6. BIFFI A, MARON B, VERDILE L, FERNANDO F, SPATARO A, MARCELLO G, CIARDO R, AMMIRATI F, COLIVICCHI F, PELLICCIA A: Impact of physical deconditioning on ventricular tachyarrhythmias in trained athletes. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1053-1058
7. KARJALAINEN J, KUJALA UM, KAPRIO J et Al: Lone atrial fibrillation in vigorously exercising middle aged men: case-control study. *Brit Med J* 1998;316:1784-1785
8. MONT L, SAMBOLA A, BRUGADA J et Al: Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:477-482
9. MOLINA L, MONT L, MARRUGAT J et Al: Long-term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men: a follow up study. *Europace* 2008;10(5):612-623
10. BIFFI A, PELLICCIA A, VERDILE L et Al: Long-term clinical significance of frequent and complex ventricular tachyarrhythmias in trained athletes. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:446-452
11. DELISE P: Detraining is a useful tool to assess the prognostic value of exercise-related arrhythmias. In: *Venice arrhythmias* 4-7 ottobre 2009 (dati non pubblicati)
12. CHOUDHURY L, MAHRHOLDT H, WAGNER A et Al: Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2156-2164
13. MARON MS, MARON BJ, HARRIGAN C, BUROS J, GIBSON CM, OLIVOTTO I et Al: Hypertrophic cardiomyopathy phenotype revisited after 50 years with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:220-228
14. HEIDBUCHEL H, HOOGSTEEN J, FAGARD R et Al: High prevalence of right ventricular involvement in endurance athletes with ventricular arrhythmias. Role of an electrophysiologic study in risk stratification. *Eur Heart J* 2003;24:1473-1480
15. KRAGEL AH, ROBERTS WC: Anomalous origin of either the right or left main coronary artery from the aorta with subsequent coursing between the aorta and pulmonary trunk: analysis of 32 necropsy cases. *Am J Cardiol* 1988;62:771-777
16. MARON BJ, DOERER JJ, HAAS TS et Al: Sudden death in young competitive athletes. Analysis of 1866 deaths in the United States 1980-2006. *Circulation* 2009;119:1085-1092

LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO ARITMICO NELLO SPORTIVO E I NUOVI ACCERTAMENTI DIAGNOSTICI

Alessandro Biffi, Luisa Verdile, Barbara Di Giacinto, Laura Fiaccarini

Istituto di Medicina e Scienza dello Sport del CONI, Roma

I giovani atleti rappresentano senza dubbio i membri più sani della società. Pertanto, la possibilità che essi possano avere una patologia cardiaca che li esponga a pericolo di vita o a forme aritmiche maligne sembra paradossale.

Tuttavia, le aritmie ventricolari e la morte cardiaca improvvisa di un atleta, anche se rari, sono eventi molto visibili, a causa dell'alto valore mediatico degli atleti di élite e professionisti^{1, 2}. Negli atleti di età inferiore ai trent'anni, l'incidenza di morte improvvisa è bassa e, nella maggior parte dei casi, occorre in soggetti con malattia cardiaca su base genetica^{3, 4}. Negli atleti sopra i trent'anni, la morte improvvisa è più comune ed è generalmente causa di aritmie nel contesto della malattia coronarica⁵.

È importante ricordare che la pratica regolare e continuativa di un'attività fisica è associata ad adattamenti morfologici e funzionali del muscolo cardiaco che possono creare ambiguità con alcune condizioni patologiche. Per tale motivo, è fondamentale saper differenziare le alterazioni espressione degli adattamenti indotti dall'esercizio fisico (sindrome del cuore d'atleta) da quelle cardiopatie con un rischio aumentato di morte improvvisa, al fine di impostare lo sviluppo di corrette strategie di screening sulla popolazione atletica⁶⁻⁸.

Prevalenza di battiti prematuri ventricolari

I battiti prematuri ventricolari (BPV) sono molto comuni negli atleti. La loro prevalenza varia dal 6 al 70% negli studi ECG Holter di 24 ore, con una prevalenza fino al 25% di forme complesse (tabella I)⁹⁻¹³. La differenza nella prevalenza di aritmie ventricolari è correlata ai diversi metodi di selezione usati nei vari studi, soprattutto quando si tratta di piccoli gruppi di soggetti studiati. Tali ampie variazioni non consentono di trarre conclusioni definitive sull'effettiva prevalenza di aritmie ventricolari negli atleti apparentemente sani. Tuttavia, la rarità di forme complesse sembra essere una costante osservazione negli studi Holter di 24 ore anche se, negli ultimi anni, sono stati descritti casi di atleti con aritmie ventricolari complesse associate a mortalità improvvisa¹⁴⁻¹⁶.

Significato clinico di battiti prematuri ventricolari

Il rischio di morte improvvisa è più elevato quando l'atleta è portatore di una cardiopatia o di una malattia genetica ereditaria che può predisporre ad aritmie ventricolari maligne¹⁷⁻¹⁹. Per tale motivo, la valutazione clinico-prognostica delle aritmie ventricolari complesse in atleti apparentemente sani rappresenta un

Tabella I Prevalenza di Battiti Prematuri Ventricolari (BPV) durante registrazione ECG di Holter 24 ore in atleti sani

Autori	Ref.	Anno	Popolazione	N. BPV (%)	BPV complessi (%)
Paparo	[11]	1981	32	6,2	0
Viitasalo	[9]	1982	35	28	5,7
Talan	[10]	1982	20	70	20
Palatini	[12]	1985	20	70	25
SIC Sport	[13]	1987	407	32	4,4

“dilemma” di difficile soluzione per il cardiologo.

I seguenti punti riassumono gli aspetti clinici controversi.

- La prevalenza di aritmie ventricolari negli atleti senza anomalie cardiovascolari è molto variabile e le forme complesse, come la tachicardia ventricolare idiopatica (del tratto di efflusso ventricolare destro e sinistro), sono molto rare.
- Tuttavia, è spesso difficile identificare un substrato patologico cardiaco come possibile causa dell'aritmia, anche con l'aiuto di moderne metodiche d'imaging cardiovascolare.
- Non è sempre facile (ed eticamente discutibile) proporre test invasivi, come lo studio elettrofisiologico, la biopsia endomiocardica, o l'angiografia coronarica solo per valutare l'origine e il significato clinico di BPV frequenti.
- Anche l'indicazione all'ablazione transcateretere andrebbe attentamente valutata e discussa con l'atleta²⁰.
- Studi con un lungo periodo di follow-up sul significato clinico e prognostico delle aritmie ventricolari frequenti e complesse negli atleti sono molto rari²¹.

Prima di considerare i BPV (soprattutto le forme complesse) come un'espressione benigna dell'adattamento cardiaco all'esercizio, i cardiologi dovrebbero escludere accuratamente la presenza di una malattia strutturale cardiaca sottostante, in particolare la cardiopatia ischemica (in atleti > 35 anni), ovvero la displasia aritmogena ventricolare destra, le anomalie congenite delle coronarie, la cardiomiopatia ipertrofica o dilatativa e la miocardite (in individui giovani). I BPV sono associati ad anomalie cardiovascolari in circa il 7% degli atleti, ma quest'associazione è maggiore negli atleti con più di 2.000 BPV/24 ore rispetto a quelli con BPV meno frequenti²¹. Tuttavia, nella nostra esperienza, con più di 8 anni di follow-up, il rischio di morte cardiaca improvvisa in questi atleti aritmici è stato molto basso (cioè 0,3% con una mortalità annuale pari allo 0,17%)²¹.

Iter diagnostico degli atleti con battiti prematuri ventricolari

La valutazione degli atleti con aritmie ventricolari deve includere una storia medica, sia personale (palpitazioni, dispnea o dolore tora-

cico atipico, vertigini, stanchezza insolita, sincope e pre-sincope, in particolare se occorrono durante l'esercizio), sia familiare (morte improvvisa nei parenti stretti), esame obiettivo, ECG 12-derivazioni, monitoraggio ECG ambulatoriale di Holter, ecocardiogramma Color-Doppler e test da sforzo.

BPV frequenti e complessi all'Holter, un aumento della frequenza dei BPV durante l'esercizio fisico, così come l'insorgenza di palpitazioni soggettive o sintomi di compromissione emodinamica, dovrebbero richiedere una valutazione più ampia che includa la risonanza magnetica cardiaca, un'eventuale cateterismo cardiaco e la biopsia endomiocardica. Infatti, facendo tali indagini, recenti studi hanno individuato la presenza di lievi anomalie a carico del ventricolo destro, associate alle aritmie ventricolari, anche in popolazioni atletiche^{22,23}. Tale predilezione delle aritmie ventricolari per il ventricolo destro è documentata anche dalla morfologia dei BPV, tipo blocco di branca sinistro, frequentemente associato a un asse verticale. Questa morfologia occorre comunemente anche negli atleti senza anomalie cardiovascolari (circa il 70% dei casi)²¹.

La differenziazione tra aritmie ventricolari “idiopatiche” e secondarie a una cardiopatia è ancora più importante negli atleti, in considerazione degli adattamenti strutturali ed elettrofisiologici del cuore, parte integrante della sindrome del cuore d'atleta²⁴. Alcuni autori sospettano che la pratica di sport di resistenza possa condurre “per sé” ad una dilatazione del ventricolo destro, con l'insorgenza di possibili danni strutturali che non sarebbero comparsi senza la pratica sportiva²². D'altra parte, diversi studi, anch'essi utilizzando la risonanza magnetica cardiaca, hanno concluso che la pratica di una regolare attività fisica induce un ingrandimento bilanciato e simmetrico delle cavità cardiache, senza alterazioni sulla funzionalità del cuore²⁵. Infine, considerando il grande numero di atleti con aritmie ventricolari e la loro prognosi favorevole, sembra improbabile che rare malattie genetiche o una lieve anomalia del ventricolo destro possano essere responsabili della gran parte delle aritmie ventricolari osservate negli atleti. Inoltre, recenti progressi in materia di analisi del DNA hanno dimostrato una base genetica in alcune sindromi aritmogene non associate ad ipertrofia ventricola-

re sinistra (ad esempio, la sindrome del QT lungo/QT corto, la sindrome di Brugada, la tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica). Tali sindromi possono essere pericolose per la vita di questi atleti, soprattutto in relazione allo sport. Pertanto, non è possibile escludere definitivamente la possibilità che tali rare sindromi genetiche possano essere presenti in una piccola percentuale di atleti apparentemente sani con tachiaritmie ventricolari.

Lo studio elettrofisiologico con la stimolazione ventricolare programmata è generalmente inefficace negli atleti aritmici senza anomalie cardiovascolari. Nei 13 atleti della nostra casistica con aritmie ventricolari frequenti e complesse, sottoposti a studio elettrofisiologico, non è stata indotta nessuna risposta di tipo sostenuto²¹. L'accuratezza predittiva di questa tecnica per futuri eventi aritmici è, pertanto, molto bassa in atleti apparentemente sani, confrontati con pazienti con malattia coronarica.

Tuttavia, lo studio elettrofisiologico può essere utile per valutare il meccanismo elettrofisiologico di alcuni tipi di aritmie ventricolari, nella prospettiva di una ablazione transcatteterica²⁶: ad esempio, esiste l'evidenza che le tachiaritmie da rientro hanno una prognosi peggiore quando si verificano in un miocardio strutturalmente anormale; le aritmie automatiche e focali sono di solito clinicamente benigne¹⁵; la tachicardia ventricolare con frequenze inferiori ai 150 bpm è generalmente focale e ha una buona prognosi in assenza di malattie cardiache sottostanti. Le aritmie ventricolari idiopatiche (da tratto d'efflusso ventricolare destro o sinistro e quelle fascicolari) ed altre tachicardie ventricolari automatiche sono suscettibili all'ablazione, con un buon successo definitivo. Tale procedura, però, può avere effetti avversi (perforazione, trombo-embolia ecc.) che dovrebbero essere preventivamente discussi con l'atleta.

Il signal-averaging ECG per individuare la presenza di potenziali tardivi ventricolari ha mostrato un basso valore predittivo per futuri eventi aritmici negli atleti allenati, ma ha documentato una maggiore prevalenza di potenziali tardivi negli atleti con aritmie ventricolari rispetto ai controlli sedentari²⁷. Scarso rilievo clinico assumono, al momento, l'analisi della T wave-alternans, la dispersione dell'onda T ed altre metodiche non-invasive di scarsa applicazione pratica.

Il work-up diagnostico dovrebbe comprendere anche una ricerca di quei farmaci che potrebbero aumentare l'irritabilità ventricolare, come dosi eccessive di alcol, droghe o stimolanti, in particolare l'efedrina e caffeina. Negli atleti di sesso femminile, i livelli di fluttuazione degli ormoni estrogeni che occorrono durante il ciclo mestruale, durante la gravidanza o la menopausa, o con la pillola anticoncezionale, possono anch'essi facilitare la comparsa di BPV.

L'impatto dello sport sulle aritmie ventricolari

Un punto cruciale è il ruolo svolto dall'esercizio fisico nella genesi delle aritmie ventricolari: se, cioè, l'esercizio possa aumentare il rischio di arresto cardiaco negli atleti aritmici. Corrado et Al²⁰ ha mostrato che il rischio di morte improvvisa nei giovani atleti competitivi, portatori di malattie cardiovascolari è 2,5 volte maggiore rispetto ai non atleti. Questi dati suggeriscono che l'attività sportiva può agire come trigger per l'insorgenza di tachiaritmie ventricolari maligne nei soggetti portatori di cardiopatie silenti.

Questi risultati sono in accordo con i dati del nostro precedente studio sul decondizionamento fisico, in cui abbiamo osservato che tra 50 atleti con aritmie ventricolari frequenti e complesse (con o senza anomalie cardiovascolari e tutti giudicati non idonei), nessuno ha avuto arresto cardiaco o eventi cardiovascolari nel follow-up e tutti hanno mostrato una marcata riduzione, o addirittura la scomparsa, dei BPV²⁸. Pertanto, la riduzione/scomparsa delle aritmie ventricolari è un potenziale meccanismo attraverso il quale l'esclusione da una gara sportiva può ridurre il rischio di morte cardiaca improvvisa in atleti con cardiopatia subclinica⁶⁻⁸. Questi dati supportano la raccomandazione di giudicare non idonei all'attività sportiva agonistica quegli atleti con aritmie ventricolari frequenti e complesse associate a malattia strutturale cardiaca^{26,29-31}.

Atleti con aritmie ventricolari e senza anomalie cardiovascolari

Il gruppo di più difficile gestione è rappresentato dagli atleti con aritmie ventricolari frequenti e complesse in assenza di malattia car-

diaca strutturale. Il nostro studio di follow-up è confortante nel sostenere che tali tachiaritmie ventricolari sono benigne e non richiedono modifiche dello stile di vita, in particolare negli atleti con <2.000 BPV/24 h senza episodi di tachicardia ventricolare non-sostenuta²¹. Tali aritmie ventricolari, in alcuni atleti senza apparente cardiopatia, sembrano rappresentare una nuova manifestazione del cuore d'atleta, espressione degli adattamenti del sistema nervoso autonomo indotti dal training fisico sul cuore (come già noto in caso di bradicardia o blocchi atrio-ventricolare, anche di grado avanzato).

Tuttavia, alcuni autori sospettano che non sia sempre possibile distinguere tali marcati adattamenti cardiaci indotti dall'allenamento da quelli associati a uno stadio precoce di cardiomiopatia^{16, 22}. Queste considerazioni appaiono di particolare rilevanza in presenza di aritmie ventricolari frequenti e complesse. In particolare, non è noto se l'ipertrofia miocardica fisiologica possa indurre, in alcuni atleti, cambiamenti elettrofisiologici cellulari che rappresentino un trigger per l'insorgenza di aritmie ventricolari, aumentandone il rischio cardiovascolare. Anche se questo rapporto non si può sempre escludere, una nostra recente indagine dimostra che il rimodellamento del ventricolo sinistro indotto dal training (cioè l'aumento di dimensione della cavità, degli spessori e della massa ventricolare sinistra) non è legato alla presenza di aritmie ventricolari³². Paradossalmente, proprio gli atleti con il grado più basso d'ipertrofia cardiaca hanno dimostrato una maggior propensione alle aritmie ventricolari. Questi dati sono stati supportati anche dai risultati di altri lavori in cui, in atleti con aritmie ventricolari costretti al decondizionamento fisico, l'entità della diminuzione delle dimensioni cardiache conseguente al disallenamento non differiva negli atleti con e senza reversibilità delle aritmie ventricolari²⁸.

Questi risultati sono in contrasto con l'ipotesi di altri autori che sostenevano che le modificazioni elettrofisiologiche indotte dall'ipertrofia cardiaca sarebbero state sufficienti a spiegare molte delle anomalie dell'ECG dell'atleta, tra cui l'ectopia ventricolare di grado elevato³³. Per questi autori, la morte improvvisa negli atleti, in assenza di malattie cardiache di-

mostrabili, poteva essere ricondotta agli effetti sfavorevoli dell'ipertrofia cardiaca. Recenti studi d'ipertrofia nei modelli animali hanno fornito la base molecolare per la teoria che favorisce l'esistenza di una forma di compensazione o di disadattamento cellulare all'ipertrofia^{34, 35}. Altri studi sono, però, necessari per valutare gli eventuali cambiamenti elettrofisiologici indotti dall'esercizio, in particolare per definire i meccanismi cellulari coinvolti nell'aritmogenesi a diversi stadi d'ipertrofia. Al momento, altre cause di aritmie, come le modificazioni del sistema nervoso autonomo o le alterazioni genetiche, dovrebbero essere studiate in maggior dettaglio per spiegare la reversibilità delle aritmie ventricolari con il decondizionamento.

Raccomandazioni per la partecipazione allo sport

Le raccomandazioni per la partecipazione agli sport in atleti con aritmie ventricolari sono state recentemente pubblicate^{26, 29-31}. In questi atleti, la partecipazione allo sport è, in genere, condizionata dalle condizioni cardiache sottostanti. L'attività fisica è generalmente consentita senza restrizioni negli atleti senza malattia cardiaca, senza storia familiare di morte improvvisa, senza sintomi e quando le aritmie ventricolari non sono indotte o peggiorate dall'esercizio fisico. Un follow-up cardiologico annuale è generalmente consigliato per questi atleti^{26, 30}. Nella maggior parte degli atleti con BPV frequenti, può essere utile un disallenamento di 3-6 mesi, soprattutto quando si associa a una sostanziale diminuzione delle aritmie, confermandone la prognosi favorevole.

Trattamento

Gli atleti con aritmie ventricolari, senza anomalie cardiovascolari, non richiedono in genere nessun trattamento farmacologico. Infatti, anche ectopie ventricolari frequenti e complesse, in assenza di una sottostante malattia strutturale cardiaca, sono generalmente di natura benigna, e non richiedono terapia farmacologica. Se le aritmie sono sintomatiche per palpitazioni o cardiopalmo, soprattutto durante esercizio, allora la terapia farmacologica può essere utile (beta-bloccanti o calcio-antagonisti).

Va ricordato, tuttavia, che l'uso dei beta-bloccanti è considerato doping nella maggior parte degli sport (tali farmaci sono inclusi nella lista WADA delle sostanze dopanti). In caso di tachicardie ventricolari idiopatiche da tratto d'efflusso destro o sinistro, facilmente inducibili con lo studio elettrofisiologico (anche con l'uso di isoproterenolo), l'ablazione con radiofrequenza può essere indicata³⁶. Il ritorno allo sport agonistico è in genere consentito dopo almeno un mese dall'ablazione effettuata con successo, a condizione che l'aritmia non sia più inducibile dopo la procedura di ablazione.

Negli atleti con aritmie ventricolari associate ad *anomalie cardiovascolari*, le raccomandazioni seguono in genere quelle descritte per la cardiopatia di base. Va ricordato, a questo proposito, che l'ablazione con radiofrequenza di aritmie ventricolari in presenza di malattie cardiache non garantisce una protezione sicura con-

tro la morte cardiaca improvvisa. Nei pazienti con cardiopatia aritmogena (come la cardiomiopatia ipertrofica, la displasia aritmogena del ventricolo destro, le canalopatie ecc.), sono state sviluppate diverse strategie comprendenti la chirurgia, la terapia farmacologica, pacemaker permanente, l'ablazione con radiofrequenza e i defibrillatori impiantabili (ICD). In genere, la restrizione dagli sport competitivi è consigliata per tutti gli atleti con cardiopatia aritmogena, soprattutto se sintomatica. Nei pazienti con malattia coronarica e aritmie ventricolari l'impianto di un ICD offre la migliore protezione contro la morte improvvisa³⁷.

In conclusione, le aritmie ventricolari negli atleti formati sono generalmente di natura benigna e, se non vi è nessuna evidenza di malattia cardiaca sottostante, esse non richiedono una terapia farmacologica e non devono essere viste come ostacolo per la partecipazione allo sport.

BIBLIOGRAFIA

- MARON BJ, SHIRANI J, POLIAC LC et Al: Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographics, and pathological profiles. *JAMA* 1996;276:199-204
- VAN CAMP SP, BLOOR CM, MUELLER FO et Al: Nontraumatic sports death in high school and college athletes. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27:641-647
- MARON BJ: Sudden death in young athletes. *N Engl J Med* 2003;349:1308-1320
- CORRADO D, BASSO C, SCHIAVON M et Al: Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med* 1998;339:364-369
- WALLER BF, ROBERTS WC: Sudden death while running in conditioned runners aged 40 years or over. *Am J Cardiol* 1980;45:1292-1297
- CORRADO D, PELLICCIA A, BJØRNSTAD HH et Al: Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. *Eur Heart J* 2005;26:516-524
- PELLICCIA A, DI PAOLO FM, CORRADO D et Al: Evidence for efficacy of the Italian national pre-participation screening program for identification of hypertrophic cardiomyopathy in competitive athletes. *Eur Heart J* 2006;27:2196-2200
- CORRADO D, BASSO C, PAVEI A et Al: Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a pre-participation screening program. *JAMA* 2006;296:1593-1601
- VIITAASALO MT, KALA R, EISALO A: Ambulatory electrocardiographic recording in endurance athletes. *Br Heart J* 1982;47:213-220.
- TALAN DA, BAUERNFEIND RA, ASHLEY WW et Al: Twenty-four hour continuous ECG recordings in long-distance runners. *Chest* 1982;82:19-24
- HANNE PAPARO N, KELLERMANN JJ: Long-term Holter ECG monitoring in athletes. *Med Sci Sports Exerc* 1981;13:294-298
- PALATINI P, MARAGLINO G, SPERTI G et Al: Prevalence and possible mechanisms of ventricular arrhythmias in athletes. *Am Heart J* 1985;110:560-567
- Italian Society of Sports Cardiology. Standards of dynamic electrocardiography (Holter) in top-ranking athletes of different sports. In: LUBICH T, VENERANDO A, ZEPELLI P editors. *Sports Cardiology* 2nd edition, Bologna, Italy: Aulo Gaggi 1989: 355-361
- DURAKOVIC Z, MISIGOJ-DURAKOVIC M, VUORI I et Al: Sudden cardiac death due to physical exercise in male competitive athletes. A report of six cases. *J Sports Med Phys Fitness* 2005;45:532-536
- HEIDBUCHEL H, HOOGSTEEN J, FAGARD R et Al: High prevalence of right ventricular involvement in endurance athletes with ventricular arrhythmias. Role of an electrophysiologic study in risk stratification. *Eur Heart J* 2003;24:1473-1480

16. FURLANELLO F, BERTOLDI A, DALLAGO M et Al: Cardiac arrest and sudden death in competitive athletes with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:331-334
17. MOSS AJ: Long QT syndrome. *JAMA* 2003;289:2041-2044
18. ANTZELEVITCH C, BRUGADA P, BORGGREFE M et Al: Brugada syndrome: report of the second consensus conference. *Heart Rhythm* 2005;2:1648-1654.
19. D'AMATI G, BAGATTIN A, BAUCE B et Al: Juvenile sudden death in a family with polymorphic ventricular arrhythmias caused by a novel RyR2 gene mutation: evidence of specific morphological substrates. *Hum Pathol* 2005;36:761-767
20. CORRADO D, BASSO C, RIZZOLI G et Al: Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1959-1963
21. BIFFI A, PELLICCIA A, VERDILE L et Al: Long-term clinical significance of frequent and complex ventricular tachyarrhythmias in trained athletes. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:446-452
22. ECTOR J, GANAME J, VAN DER MERWE N et Al: Reduced right ventricular ejection fraction in endurance athletes presenting with ventricular arrhythmias: a quantitative angiographic assessment. *Eur Heart J* 2007;28:345-353
23. GLOBITS S, KREINER G, FRANK H et Al: Significance of morphological abnormalities detected by MRI in patients undergoing successful ablation of right ventricular outflow tachycardia. *Circulation* 1997;96:2633-2640
24. PELLICCIA A, MARON BJ, CULASSO F et Al: Clinical significance of abnormal electrocardiographic patterns in trained athletes. *Circulation* 2000;102:278-284
25. SCHARHAG J, SCHNEIDER G, URHAUSEN A et Al: Athlete's heart: right and left ventricular mass and function in male endurance athletes and untrained individuals determined by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1856-1863
26. HEIDBUCHEL H, CORRADO D, BIFFI A et Al: Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports of patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions. Part II: ventricular arrhythmias, channelopathies and implantable defibrillators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:876-886
27. BIFFI A, ANSALONE G, VERDILE L et Al: Ventricular arrhythmias and athlete's heart: role of signal-averaged electrocardiography. *Eur Heart J* 1996;17:557-563
28. BIFFI A, MARON BJ, VERDILE L et Al: Impact of physical deconditioning on ventricular tachyarrhythmias in trained athletes. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1053-1058
29. MARON BJ, ZIPES DP: 36th Bethesda Conference: Introduction: eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities-general considerations. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1318-1321
30. PELLICCIA A, FAGARD R, BJØRNSTAD HH et Al: Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2005;26:1422-1445
31. Protocolli cardiologici per l'idoneità allo sport agonistico (COCIS 2009). *Med Sport* 2010; 5-136
32. BIFFI A, MARON BJ, DI GIACINTO B et Al: Relation between training-induced left ventricular hypertrophy and risk for ventricular tachyarrhythmias in elite athletes. *Am J Cardiol* 2008;101:1792-1795
33. HART G: Exercise-induced cardiac hypertrophy: a substrate for sudden death in athletes? *Exp Physiol* 2003;88(5):639-644
34. LIPS DJ, DEWINDT LJ, VAN KRAAIJ DJ et Al: Molecular determinants of myocardial hypertrophy and failure: alternative pathways for beneficial and maladaptive hypertrophy. *Eur Heart J* 2003;24:883-896
35. MOKELKE EA, PALMER BM, CHEUNG JY et Al: Endurance training does not affect intrinsic calcium current characteristics in rat myocardium. *Am J Physiol* 1997;273:H1193-1197
36. STEVENSON WG: Catheter ablation of monomorphic ventricular tachycardia. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:42-47
37. AVID INVESTIGATORS: A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576-1583

QUANDO CONCEDERE L'IDONEITÀ ALL'ATLETA CON ARITMIE

Paolo Zeppilli, Massimiliano Bianco, Vincenzo Palmieri

Cattedra e Scuola di Specializzazione in Medicina dello Sport, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Introduzione

L'emergere a getto continuo di *nuove patologie aritmogene*, su base organica e funzionale (canalopatie), e i progressi della terapia ablativa obbligano oggi il medico dello sport, chiamato a certificare l'idoneità agonistica di un atleta con aritmie, a una valutazione "ineccepibile" sul piano clinico e "inattaccabile" sul piano medico-legale¹. Le aritmie, infatti, sono la causa più frequente di *non idoneità allo sport agonistico*, sebbene ciò non implichi automaticamente un aumento generalizzato del rischio di complicanze maggiori (aritmie minacciose per la vita, arresto cardiaco). La problematica deve essere affrontata in modo razionale, basandosi sulla conoscenza della prevalenza e del significato clinico nella popolazione sportiva dei vari tipi di aritmie, dei loro substrati patogenetici e meccanismi elettrofisiologici, e delle interrelazioni tra le aritmie stesse e gli adattamenti morfologici e funzionali cardiaci indotti dall'allenamento^{1,2}. Lo studio dell'atleta con aritmie deve essere affrontato con protocolli standardizzati, ma flessibili, adattati ai singoli casi³.

Le bradiaritmie

È universalmente accettato che le modificazioni a carico del sistema nervoso autonomo (SNA) cardiaco indotte dall'allenamento (dominanza del tono vagale a riposo per ipotono simpatico) giustificano la maggiore prevalenza di bradiaritmie nella popolazione sportiva rispetto a quella generale^{1,4}. Prevalenza e distribuzione, tuttavia, variano in funzione dell'età dei soggetti, dello sport praticato e del livello agonistico, della metodica utilizzata per la rilevazione, elettrocardiogramma (ECG) standard a riposo o ECG dinamico delle 24 ore di Holter (Holter). Per brevità, tralascieremo il problema delle *bradiaritmie sinusali "estreme"* per

occuparci soprattutto delle turbe della conduzione atrioventricolare (AV).

Turbe della conduzione AV

Il blocco AV (BAV) di I e di II grado tipo Mobitz 1 (con periodismi di Wenckebach) è stato considerato per molto tempo "fisiologico" nell'atleta allenato, sebbene mancasse una spiegazione convincente del perché la pratica sportiva provochi bradicardia sinusale nella grande maggioranza e un rallentamento o blocco della conduzione AV solo in una piccola minoranza di atleti^{4,5}. Nella quasi totalità degli atleti con questo tipo di BAV osservati nell'ECG standard a riposo:

- la conduzione AV si normalizza in risposta a stimoli simpatici, esercizio fisico e atropina;
- la funzione del nodo SA e del nodo AV all'indagine elettrofisiologica è normale o solo lievemente depressa (ma in questo caso, si normalizza dopo atropina)^{5,6}.

Questo comportamento è tipico della localizzazione soprahissiana dei BAV, a prognosi nettamente migliore rispetto a quella intra o sottohissiana, a rischio d'evoluzione verso il BAV completo. Il follow-up effettuato su numerosi atleti (in alcuni casi ormai trentennale) ha insegnato che, quando il BAV si comporta nel modo indicato, la storia naturale è favorevole. Il BAV si riduce al diminuire dell'intensità dell'allenamento e scompare con la cessazione dell'attività sportiva⁷. Solo in rarissimi casi il BAV mostra una progressiva evoluzione verso forme sintomatiche che richiedono l'impianto di un pacemaker, un'evoluzione che, come oggi sappiamo, può essere attribuita alla coesistenza di una patologia degenerativa del sistema di conduzione, organica o funzionale (sindrome di Lenegre), a lenta evoluzione⁸. Da un punto di vista pratico, nel-

la fase di screening, si deve porre attenzione agli sportivi nei quali:

- la presenza di un BAV di I e II grado non è giustificata dal tipo e dall'intensità dell'allenamento (soggetti scarsamente allenati o dediti a sport di potenza), persiste dopo disallenamento ed è associata a bradiaritmie sinusali "estreme" (pause sinusali >3 secondi);
- si osserva all'ECG standard a riposo e/o all'Holter un BAV di II grado 2:1, avanzato, tipo Mobitz 2, o un BAV completo, e/o coesistono turbe dell'attivazione ventricolare (blocchi di branca, emiblocchi);
- le turbe di conduzione AV sono associate a presincopi o sincopi, a riposo e/o post-esercizio.

Il giudizio d'idoneità all'attività sportiva agonistica deve successivamente essere formulato sulla base del rilievo e della valutazione critica di alcuni elementi essenziali:

- l'età del soggetto, essendo diverso il significato clinico di un BAV in un giovane o in un atleta Master "avanti con gli anni";
- il rischio "intrinseco" dello sport praticato (basti pensare all'attività subacquea in apnea, che comporta una marcata stimolazione vagale);
- il comportamento del BAV all'ECG di base, all'ECG da sforzo massimale (con arresto brusco) e all'Holter (con seduta d'allenamento). In genere, queste tre indagini sono sufficienti ad inquadrare il problema e lo studio elettrofisiologico endocavitario, nella nostra opinione, andrebbe effettuato quando si sospetti una localizzazione intra o sottotossiana della turba di conduzione e/o si debbano indagare contemporaneamente altre condizioni aritmogene: una malattia seno-atriale, un ritardo d'attivazione ventricolare (blocco di branca), aritmie ventricolari associate ecc.;
- le caratteristiche degli episodi presincopali/sincopali (frequenza, gravità, relazione con l'esercizio ecc.) e i loro meccanismi fisiopatologici, meglio se riprodotti in laboratorio^{1,9-11}.

È bene ricordare che, pur potendo il giudizio essere formulato seguendo alcune linee guida a carattere generale, esso deve essere individua-

lizzato¹⁻³. Da un punto di vista pratico, l'idoneità agonistica dovrebbe essere negata in presenza di:

- BAV avanzato o completo, quest'ultimo spesso congenito ed evidente fin dalla giovane età;
- pause ventricolari (durante BAV) superiori a 3-3,5 secondi all'Holter, specie se presenti anche nelle ore diurne e accompagnate da pause sinusali anch'esse di durata >3-3,5 secondi;
- presincopi/sincopi da documentata depressione parossistica della conduzione AV, recidivanti, in relazione con lo sforzo (spesso a comparsa nel recupero)¹¹, e/o peggiorate dall'allenamento⁹. Nei casi dubbi, soprattutto quando è incerta la relazione di causa-effetto tra BAV, sintomi e allenamento, è utile sospendere l'attività per un periodo prolungato (almeno 3 mesi)¹⁻³.

I battiti prematuri e le tachiaritmie

Come per le bradiaritmie, prevalenza e distribuzione di questi disturbi del ritmo nella popolazione sportiva dipendono in primo luogo dalla metodica di rilevazione. All'ECG standard a riposo in atleti di medio-elevato livello, sani, asintomatici, il rilievo di battiti prematuri ha una prevalenza del 2-3%, simile a quella di adulti non allenati, presumibilmente sani^{1,2,4}; in genere si tratta di pochi battiti prematuri sopraventricolari (BPSV) o ventricolari (BPV).

La prevalenza di BPSV/BPV aumenta in modo significativo all'Holter, oscillando dal 20% al 70%²⁻¹⁴, sebbene si tratti in larghissima maggioranza di forme semplici e a bassa numerosità nelle 24 ore. La variazione da casistica a casistica è giustificata dalle differenti modalità di selezione (età, sport, livello d'allenamento ecc.), dal protocollo di registrazione, comprendente o meno una seduta di allenamento atletico, e dalla ben nota *variabilità spontanea di tali aritmie*.

Dopo un'esperienza più che trentennale, il nostro convincimento personale, supportato peraltro da una vasta letteratura, è che *i battiti prematuri e/o le altre tachiaritmie non possono essere attribuiti in nessun modo agli adattamenti fisiologici del cuore d'atleta*¹. Il loro riscontro pone due interrogativi fonda-

mentali, ai quali non è sempre facile rispondere:

- si tratta di una variante della norma, di un fenomeno occasionale, o dell'espressione di patologie cardiache intercorrenti o croniche?
- la loro presenza indica un rischio di complicanze cardiache gravi in conseguenza dell'esercizio fisico-sportivo (leggi morte improvvisa)?

L'atteggiamento nei confronti di questi problemi è profondamente modificato rispetto a un decennio fa e cambierà man mano che miglioreranno le nostre conoscenze e si avranno i risultati degli studi di follow-up in corso. Alcune forme d'extrasistolia ventricolare e di tachiaritmie, una volta considerate "idiopatiche", sono poi apparse legate a cardiomiopatie o malattie elettriche primitive del cuore. Altre, di natura congenita, focale, hanno beneficiato di una terapia "risolutiva", come l'ablazione transcaterale¹⁵.

Nonostante i progressi, il principio generale su cui basare una corretta valutazione diagnostica e prognostica ai fini dell'idoneità sportiva rimane lo stesso: *impiegare tutti i mezzi diagnostici a disposizione per ottenere un preciso inquadramento etiopatogenetico ed elettrofisiologico e clinico dell'aritmia*. È importante ricordare che per l'insorgenza di una tachiaritmia non basta l'esistenza di un *substrato aritmogeno* (organico o funzionale), ma occorre un *fattore favorente o scatenante* (trigger), che può essere di differente natura, efficace da solo o soltanto in associazione con altri. Tra i fattori trigger ricordiamo:

- *l'esercizio fisico* stesso, con le sue diverse variabili (intensità, durata, tipo ecc.);
- *squilibri idroelettrolitici* (disidratazione, ipokaliemia, ipomagnesemia ecc.), non rari nel corso di attività sportive di lunga durata e svolte ad elevate temperature ambientali;
- *stati infiammatori*, per patologie infettive acute intercorrenti o croniche;
- *alterazioni metaboliche* (ipoglicemia da sforzo ecc.);
- *patologie endocrine*, specie un ipertiroidismo anche modesto e non evidente clinicamente;
- *farmaci o droghe*, abuso di alcool, caffè, far-

maci beta-stimolanti (broncodilatatori), anfetamine, cocaina, anabolizzanti ecc.

I battiti prematuri e le tachiaritmie sopraventricolari

Raramente la presenza di BPSV è un problema clinico rilevante nell'atleta, specie se si tratta di pochi battiti isolati a riposo, che scompaiono o non incrementano con lo sforzo^{1,2}. Il loro riscontro in forma frequente e/o complessa (coppie, triplette, salve) in giovani atleti apparentemente sani è raro. In questo caso occorre, per prima cosa, escludere fattori aritmogeni extracardiaci (abuso di caffè, alcool, affezioni gastroenteriche ecc.), la cui rimozione può ridurre o abolire l'aritmia.

BPSV frequenti e/o complessi possono essere associati a un prolasso della mitrale e ad anomalie atriali di significato clinico "minore" (valvola d'Eustachio ridondante, rete di Chiari, aneurisma del setto interatriale ecc.), senza che ciò significhi automaticamente che siano le anomalie stesse a provarli.

I BPSV che originano da *foci (congeniti) localizzati nelle vene polmonari* hanno la caratteristica di essere molto precoci (fenomeno "P su T") e di poter innescare tachicardie atriali a elevata frequenza e/o una fibrillazione atriale parossistica¹⁶. Quest'ultimo aspetto consiglia di seguire con particolare attenzione gli atleti con queste aritmie, per sorvegliare che il focus non abbia già, o non acquisisca con il tempo, la "cattiva abitudine" di aumentare la sua capacità di scarica automatica.

Ai fini dell'idoneità sportiva, a tali forme va riservata maggiore attenzione nel caso si presentino associate a bradiaritmie marcate, un fenomeno non raro in atleti anziani e suggestivo di una possibile disfunzione seno-atriale¹⁷.

Sul finire degli anni '90, maggiore interesse ha suscitato il problema della *fibrillazione atriale parossistica (FAP) solitaria* (vale a dire che insorge in assenza di substrati patologici evidenti) in atleti, un problema esploso in questi ultimi anni per l'uso (spesso indiscriminato) nei confronti di questa aritmia della terapia "ablativa"¹⁸⁻²⁰. La FAP è rara nella popolazione sportiva giovanile, più frequente negli atleti in età adulta matura e avanzata, un aspetto che suggerisce un rapporto tra questa aritmia, l'invecchiamento e la pratica sportiva, specie se intensa e di lunga durata. L'idea che una FAP

possa insorgere episodicamente in soggetti "sani" con un substrato anatomico favorente è ormai accettata universalmente. Questa idea si è viepiù rafforzata dopo la dimostrazione del ruolo trigger dei BPSV originanti da foci localizzati nelle vene polmonari¹⁶, e della loro possibile eliminazione mediante tecnica ablativa transcateretere, un aspetto che non deve far dimenticare il fatto che la FAP può essere in qualche modo legata, in uno sportivo, ad una miocardite atriale²¹, o ad un danno tossico del miocardio da farmaci "dopanti"²². Infine, non va sottovalutato il fatto che la FAP può essere di natura familiare, con relativo locus genico responsabile²³, o espressione di canalopatie (sindrome del QT corto)²⁴.

Ai fini dell'idoneità sportiva, i soggetti con documentata FAP debbono essere sottoposti a uno studio cardiologico completo non invasivo, comprensivo anche di uno studio elettrofisiologico transesofageo a riposo e da sforzo. L'idoneità allo sport agonistico può essere presa in considerazione una volta esclusa la presenza di:

- una cardiopatia organica e/o funzionale (canalopatia) o altre affezioni sistemiche. In caso di sospetto o documentazione dell'esistenza di una miocardite o di fattori tossici, il giudizio dovrà essere sospeso e riesaminato dopo un adeguato periodo di riposo;
- una via accessoria AV percorribile in senso anterogrado ad elevata frequenza (preccitazione cardiaca da fascio di Kent), che nel caso di una FAP, spontanea o legata a una miocardite, può rappresentare una condizione particolarmente pericolosa;
- un rapporto di causa-effetto costante tra FAP e sforzo fisico, specie se il parossismo provoca sintomi maggiori (frequenza ventricolare media elevata) e perdura nel tempo; un aspetto che ha maggiore rilevanza clinica nell'atleta anziano.

I battiti prematuri e le tachiaritmie ventricolari

I BPV, all'ECG di base e/o dopo step-test nel corso della visita d'idoneità agonistica, sono la causa più frequente per la quale il medico dello sport chiede esami strumentali aggiuntivi, e l'atleta, non idoneo, fa ricorso avverso al giudizio all'apposita Commissione Regionale d'Appello.

I BPV dell'efflusso destro (con morfologia del QRS a blocco di branca sinistra e asse ver-

ticale) sono attualmente la causa più frequente di controversia tra i medici dello sport, generalmente prudenti, e i "cardioaritmologi" clinici, assolutamente convinti della loro benignità e ben disposti ad autorizzare (quasi sempre a parole, raramente per iscritto) qualsiasi tipo di attività sportiva agonistica. Le complicazioni nascono dal fatto che questo tipo di BPV si accompagna talora ad alterazioni morfologiche e strutturali del tratto d'efflusso ventricolare destro, suggestive di una forma iniziale di cardiomiopatia ventricolare destra aritmogena (CMVDA) segmentaria, magari a scarsa malignità, lenta o assente progressione, aggredibile anche con ablazione transcateretere.

L'ipotesi sembra trovare sostegno nei dati forniti dalle moderne metodiche di mappaggio ventricolare, in grado di distinguere la patologia aritmica (focale) dell'efflusso destro da una CMVDA diffusa, ad evoluzione meno favorevole^{1, 2, 25, 26}. Infine, i BPV di questo tipo hanno una morfologia del QRS del tutto simile a quella della *tachicardia ventricolare (TV) idiopatica del tratto d'efflusso destro*, considerata dalla maggioranza degli studiosi non associata a una malattia cardiaca strutturale evolutiva, e oggi "guaribile" mediante ablazione transcateretere^{1, 2, 27, 28}.

La gestione medico-sportiva di questi casi, a nostro giudizio, dovrebbe basarsi su alcuni concetti, improntati al buonsenso:

- si deve essere sicuri che l'aritmia abbia origine esclusivamente dal tratto d'efflusso del ventricolo destro, che può apparire normale all'indagine ECO e RM, o mostrare solo modeste anomalie morfologiche e/o cinetiche. Minore importanza ha un'eventuale variabilità spontanea della numerosità giornaliera dei BPV, mentre assume un certo significato la scomparsa completa dell'aritmia²⁹, che deve essere documentata, a nostro giudizio, almeno da due Holter "negativi", a distanza di tempo;
- è ormai documentato che nei soggetti con ECO e RM "negativi" e assenza di forme ripetitive all'Holter (coppie, triplette, salve) e di *polimorfismo dei BPV* l'aritmia mostra una sostanziale benignità nel tempo, essendo rara la degenerazione verso tachiaritmie ventricolari sintomatiche.

Queste considerazioni hanno aperto la strada alla concessione dell'idoneità sportiva agonisti-

ca nei soggetti con BPV monomorfi da tratto d'efflusso destro, indipendentemente dalla loro numerosità, specie se vi è il conforto della dimostrazione elettrofisiologica ed elettroanatomica che il resto del ventricolo è normale. In altri termini, *un giudizio positivo deve fondarsi sulla ragionevole esclusione che alla base dell'aritmia vi sia una forma iniziale di CMVDA*. Naturalmente, ove si decida di autorizzare l'attività agonistica, l'idoneità deve essere più limitata nel tempo (massimo semestrale). Se non si ottengono evidenze sufficienti ai fini diagnostici e prognostici, la soluzione finale non può che essere affidata a uno *studio ventricolografico, elettroanatomico e bioptico completo del cuore*.

Per completezza, infine, è necessario ricordare che *BPV con morfologia simile a quella appena descritta possono nascere dal tratto d'efflusso sinistro*, in varie zone, anche appena sotto le cuspidi aortiche³⁰⁻³². Queste forme si differenziano da quelle che nascono dall'efflusso destro per la loro morfologia a BBSN atipico con onda "r" iniziale alta e larga in V1-V2. Possono avere le stesse manifestazioni descritte per la forma "focale" da efflusso destro (monomorfismo, notevole e variabile numerosità all'Holter) e assumere talora un caratteristico aspetto "iterativo". In questi casi, è possibile prendere in esame l'ablazione del focus, avendo bene in mente le difficoltà della procedura per la stretta vicinanza con strutture essenziali come la valvola aortica e le coronarie.

Il riscontro di BPV in uno sportivo, di qualsiasi età e livello agonistico, impone dunque al medico e al cardiologo dello sport uno studio attento e completo, finalizzato a:

1. *escludere patologie aritmogene sottostanti*, in primo luogo quelle più frequenti (cardiomiopatie, miocarditi, PVM, cardiopatia ischemica, ipertensione ecc.), poi quelle più rare;
2. *definire le caratteristiche elettrocardiografiche ed elettrofisiologiche dei BPV*, attraverso l'analisi della loro morfologia (indispensabile per definirne la sede d'origine), la numerosità e complessità all'Holter, il loro comportamento durante test ergometrico^{1,2}, e in risposta al disallenamento²⁹.

Riguardo al primo punto, insistiamo nel ricordare che, quantunque il numero di soggetti con "aritmie ventricolari a cuore sano" diminuisca

sempre più (l'avevamo detto e scritto tanti anni fa), non è raro incontrare atleti con BPV frequenti e/o complessi in assenza di patologia cardiaca (al momento) documentabile alle comuni indagini non invasive. Anche se la prognosi a distanza di questi soggetti (atleti e non) è buona, alcuni di loro mostrano nel follow-up la comparsa di alterazioni patologiche in precedenza assenti (o, se vogliamo essere più maliziosi, talvolta non evidenziate alla prima indagine).

I dubbi e le perplessità tuttora esistenti sull'argomento possono essere riassunti in modo paradigmatico dalle notevoli divergenze esistenti tra differenti scuole di pensiero. È sufficiente leggere le conclusioni dei due lavori sull'argomento editi rispettivamente da Biffi et Al³³, per i quali aritmie ventricolari frequenti e complesse sono in larga maggioranza espressione estrema (benigna) del cuore d'atleta, e da Heidbuchel et Al³⁴ per i quali l'allenamento intenso e sistematico è capace di per sé di provocare una "malattia aritmogena del ventricolo destro".

Riguardo al secondo punto (caratteristiche elettrocardiografiche ed elettrofisiologiche dei BPV), affievoliti gli entusiasmi nei confronti delle varie classificazioni prognostiche, quale quella di Lown, o la "Lown modificata italiana", rimangono in piedi alcuni concetti semplici ma pratici. In sostanza, *ai fini del giudizio d'idoneità dovrebbero essere guardati con forte sospetto*:

- BPV molto frequenti (più di 30/ora) e complessi, polimorfi, in coppia con intervallo R-R inferiore a 300 msec, o in salve di tachicardia ventricolare non sostenuta, oppure "precoci" (fenomeno R/T);
- BPV che compaiono o peggiorano chiaramente con lo sforzo fisico, esaminato globalmente comprendendo anche il periodo immediatamente successivo allo sforzo. L'abolizione dei BPV nel corso dello sforzo costituisce probabilmente un segno prognostico favorevole, seppure non assoluto. Una certa benignità sembrano avere i BPV ad origine dall'efflusso destro che compaiono in forma sporadica ed esclusivamente nella fase di recupero dopo step-test.

Un significato favorevole, anch'esso non assoluto e comunque tuttora in discussione, deve essere attribuito alla tendenza dei BPV e delle tachiaritmie ventricolari a scomparire con il *disallenamento*.

BIBLIOGRAFIA

1. ZEPILLI P: Aritmie nella popolazione sportiva. In: ZEPILLI P ed. *Cardiologia dello Sport*. CESI, Roma 2007:413-479
2. ZEPILLI P: L'ECG dell'atleta: considerazioni generali. In: ZEPILLI P ed. *L'ECG in Medicina dello Sport*. CESI, Roma 2009:3-22
3. AA VV In: COCIS (Comitato Cardiologico per l'idoneità allo sport) ed. *Protocolli cardiologici per il giudizio di idoneità allo sport agonistico 2009*. CESI, Roma 2009:25-50
4. PIOVANO G, CASELLI G, POZZILLI P: Frequency of ECG abnormalities in athletes. A study of 12,000 ECGs. In: LUBICH T, VENERANDO A eds. *Sports Cardiology*, Aulo Gaggi, Bologna 1980: 625-630
5. FENICI R, ZEPILLI P, MASSELLI M, GIRALDI P: Prognostic evaluation of conduction disturbances in athletes: a five years experience with non invasive procedures. *J Sports Med Phys Fitness* 1983;23:450-455
6. ZEPILLI P, FENICI R, SASSARA M et Al: Wenckebach second-degree A-V block in top-ranking athletes: an old problem revisited. *Am Heart J* 1980;100:821-825
7. MURAYAMA M, KURODA Y: Cardiovascular future of athletes. In: LUBICH T, VENERANDO A eds. *Sports Cardiology*. Aulo Gaggi, Bologna 1980: 401-413
8. WILDE AAM, BEZZINA CR: Genetics of cardiac arrhythmias. *Heart* 2005;91:1352-1358
9. RASMUSSEN V, HUANSO S, SKAGEN K: Cerebral attacks due to excessive vagal tone in heavily trained persons. A clinical and electrophysiologic study. *Acta Med Scand* 1978;204:401-404
10. STRASBERG B, LAM W, SWIRYN S et Al: Symptomatic spontaneous paroxysmal AV nodal block due to localized hyper-responsiveness of the AV node to vagotonic reflexes. *Am Heart J* 1982;103:796-799
11. TOEDA T, SUETAKE S, TSUCHIDA K et Al: Exercise induced atrioventricular block with phenomenon in atrioventricular conduction. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:527-529
12. PALATINI P, MARAGLINO G, SPERTI G et Al: Prevalence and possible mechanisms of ventricular arrhythmias in athletes. *Am Heart J* 1985;110: 560-564
13. NOTARISTEFANO A et Al: Standards of dynamic electrocardiography (Holter) in top ranking athletes of different sports. In: LUBICH T, VENERANDO A, ZEPILLI P eds. *Sports Cardiology 2*. Aulo Gaggi, Bologna 1989:355-360
14. STOLT A, KUJALA UM, KARJALAINEN J, VIITASALO M: Electrocardiographic findings in female endurance athletes. *Clin J Sport Med* 1997;7(2):85-89
15. DELISE P: Ablazione transcatetere con radiofrequenza nelle tachiaritmie dell'atleta. In: ZEPILLI P ed. *Cardiologia dello Sport*. CESI, Roma 2007:518-559
16. HAISSAGUERRE M, JAIS P, SHAH D et Al: Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-666
17. ZEPILLI P, PALMIERI V, BIANCO M: Problemi cardiologici dell'attività sportiva nell'atleta Master. In: ZEPILLI P ed. *Cardiologia dello Sport*. CESI, Roma 2007:957-996
18. KARJALAINEN J, KUJALA U, KAPRIO J, SEPPO S, VIITASALO M: Lone atrial fibrillation in vigorously exercising middle-aged men: case-control study. *Br Med J* 1998;316:1784-1785
19. FURLANELLO F, BERTOLDI A, DALLAGO M et Al: Atrial fibrillation in elite athlete. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9(8 Suppl.):S63-S68
20. MONT L, SAMBOLA A, BRUGADA J et Al: Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:477-482
21. FRUSTACI A, CHIMENTI C, BELLOCCI F et Al: Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96: 1180-1184
22. SULLIVAN ML, MARTINEZ CM, GALLAGHER EJ: Atrial fibrillation and anabolic steroids. *J Emerg Med* 1999;17:851-857
23. BRUGADA R, TAPSCOTT T, GRAZYNA Z et Al: Identification of a genetic locus for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1997;336:905-911
24. GIUSTETTO C, DI MONTE F, WOLPERT C et Al: Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *Eur Heart J* 2006;27:2440-2447
25. BOULOS M, LASHEVSKY I, GEPSTEIN L: Usefulness of electroanatomical mapping to differentiate between right ventricular outflow tract tachycardia and arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am J Cardiol* 2005;95:935-940
26. CORRADO D, BASSO C, LEONI L et Al: Three-dimensional electroanatomic voltage mapping increases accuracy of diagnosing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2005;111:3042-3050
27. KLEIN LS, SHIH H, HACKETT FK et Al: Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients without structural heart disease. *Circulation* 1992;85:1666-1674
28. LERMAN BB, STEIN KM, MARKOWITZ SM et Al: Idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia: A clinical approach. *PACE* 1996;19: 2120-2137
29. BIFFI A, MARON BJ, VERDILE L et Al: Impact of physical deconditioning on ventricular tachyarrhythmias in trained athletes. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1053-1058
30. CALLANS DJ, MENZ V, SCHWARTZMAN D et Al: Re-

- petitive monomorphic tachycardia from the left ventricular outflow tract: electrocardiographic patterns consistent with a left ventricular site of origin. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1023-1027
31. KANAGARATNUM L, TOMASSONI G, SCWEIKER R et Al: Ventricular tachycardia arising from the aortic sinus of Valsalva: an under-recognized variant of left ventricular outflow tract tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1408-1414
 32. MARCHLINSKI FE, LIN D, DIXIT S et Al: Ventricular tachycardia from the aortic cusps: localization and ablation. In: RAVIELE A ed. Proceedings of Cardiac Arrhythmias 2003. 8th International Workshop on Cardiac Arrhythmias. Venice 2003:357-370
 33. BIFFI A, PELLICCIA A, VERDILE L et Al: Long-term clinical significance of frequent and complex ventricular tachyarrhythmias in trained athletes. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:446-452
 34. HEIDBUHEL H, HOOGSTEEN J, FAGARD R et Al: High prevalence of right ventricular involvement in endurance athletes with ventricular arrhythmias. Role of an electrophysiologic study in risk stratification. *Eur Heart J* 2003;24:1473-1480

ARITMIE E SPORT. IL RISCHIO IN ETÀ PEDIATRICA

Gabriele Vignati

Cardiologia Pediatrica, Dipartimento Cardiovascolare "A. De Gasperis", Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda-Milano

La pratica dell'attività sportiva è divenuta parte integrante della quotidianità di molti bambini e adolescenti; sebbene i suoi benefici siano stati ampiamente dimostrati è altrettanto vero che nell'ambito dell'età pediatrica e giovanile la maggior parte delle morti improvvise avviene proprio durante l'esercizio fisico. A questo proposito deve essere precisato che lo sport non rappresenta di per sé un fattore di rischio ma viene ad agire come trigger di patologie sino a quel momento non note o non riconosciute¹.

È stato stimato che l'incidenza della morte improvvisa nel giovane sportivo sia compresa tra 1-3:100.000 ed ha una genesi prevalentemente aritmica¹⁻⁴. Le aritmie responsabili sono essenzialmente la tachicardia e la fibrillazione ventricolare. Questi disturbi del ritmo possono essere parte integrante di una patologia aritmica pura come la tachicardia ventricolare catecolaminergica⁵, la sindrome del QT lungo⁶⁻⁸ e quella di Wolff-Parkinson-White⁹, oppure manifestarsi nel contesto di patologie strutturali come le anomalie di origine e decorso delle arterie coronarie¹⁰, oppure nell'ambito di alcune cardiomiopatie come le forme ipertrofiche¹¹ o la displasia aritmogena del ventricolo destro¹².

Tachicardia ventricolare catecolaminergica

Questa patologia è geneticamente determinata e ha una ereditarietà autosomica dominante¹³ con mutazione a carico del gene hRyR2 che codifica per la rianodina che è deputata al controllo del rilascio del calcio dal reticolo sarcoplasmatico andando a regolare l'accoppiamento eccito-conduzione¹⁴. Ha una incidenza sporadica nella popolazione generale. Comuni sono gli episodi sincopali da sforzo il cui esordio avviene generalmente dopo i 5-6 anni di vita⁵. L'elettrocardiogramma a riposo è completamente normale eccetto per una tendenza alla

bradicardia sinusale, come pure normale può risultare la registrazione Holter se non viene eseguito esercizio fisico di una certa intensità durante la sua acquisizione. Diagnostico è invece il test ergometrico che col progressivo incremento dei carichi lavorativi documenta la comparsa inizialmente di ritmo giunzionale, quindi di extrasistolia ventricolare polimorfa che progressivamente si organizza in tachicardia ventricolare bidirezionale con degenerazione in fibrillazione ventricolare⁵.

Criteri di sospetto per questa patologia sono una familiarità per morte improvvisa giovanile, la comparsa di episodi sincopali da sforzo e infine la presenza di extrasistolia ventricolare che aumenta in intensità e complessità con l'aumentare del carico lavorativo.

Sindrome del QT lungo

Come noto esistono diverse varianti genetiche di questa sindrome; la forma che più comunemente può causare la comparsa di aritmie da sforzo è quella nota come LQT1. In questa forma il gene coinvolto è *KCNQ1* che codifica per i canali IK¹⁵. La malattia può presentare trasmissibilità autosomica dominante, sindrome di Romano-Ward⁶⁻⁷ o autosomica recessiva, sindrome di Jervell e Lange-Nielsen⁸, associata a sordità neurosensoriale^{8, 16}.

La forma LQT1 generalmente è causa di episodi sincopali da torsione di punta sin dalle prime epoche della vita; questi episodi si manifestano usualmente in seguito a stress fisici e/o emotivi^{15, 17}.

La sindrome del QT lungo è facilmente diagnosticabile sull'ecg di base per la presenza di un allungamento dell'intervallo QTc che supera i 0.46 sec nel sesso femminile e i 0.44 sec nel sesso maschile. Suggestiva per tale patologia è anche la storia di morte improvvisa giovanile familiare.

Sindrome di Wolff-Parkinson-White

Questa patologia, sebbene abbia un'incidenza discretamente alta nella popolazione generale compresa tra lo 0,5-2/1000¹⁸, eccezionalmente è causa di morte improvvisa, in particolare da sforzo. L'incidenza di morte improvvisa è riportata essere inferiore allo 0,09-0,5%¹⁹.

Elementi indicativi di un rischio aumentato sono episodi ricidivi di tachicardia sopraventricolare associati a una bassa refrattarietà della via anomala (< 210 msec da sforzo) e a un'elevata vulnerabilità atriale con facile induzione di fibrillazione atriale preccitata con RR minimo tra battiti preccitati < 250 msec nell'adulto e 200-220 msec nel bambino²⁰⁻²². La presenza di vie multiple in associazione ai fattori sopra riportati è un elemento aggravante la prognosi²². La morte improvvisa in questi pazienti si manifesta per degenerazione della fibrillazione atriale in fibrillazione ventricolare a causa dell'elevata capacità conduttiva della via anomala.

L'ecg di base consente di documentare agevolmente la presenza della preccitazione, mentre con lo studio elettrofisiologico transesofageo o endocavitario è possibile ottenere la stratificazione del rischio aritmico. La popolazione a rischio di aritmie minacciose è quella che presenta facile induzione sia di tachicardia sopraventricolare che di fibrillazione atriale quest'ultima sostenuta e con RR minimo tra battiti preccitati inferiore ai 250 msec nell'adulto e 220 msec nel bambino.

Anomalie delle arterie coronarie

Sono considerate la causa più frequente di morte improvvisa nello sportivo. Ne esistono diverse varianti, tra queste quelle più comuni sono l'origine ad angolo acuto delle arterie coronarie dall'aorta e l'origine anomala delle coronarie dal seno opposto con decorso tra aorta e polmonare^{10, 23}. In entrambi i casi, l'aumento della portata legato all'esercizio fisico comporta la distensione dell'aorta con conseguente drastica riduzione del flusso nelle arterie coronarie con quindi ischemia miocardica acuta e possibile sviluppo di fibrillazione ventricolare.

Elementi di sospetto per tali patologie sono la comparsa di dolore toracico da sforzo seguito o meno da episodi sincopali. L'ecg a riposo è usualmente normale, mentre diagnostica è la

prova da sforzo con la comparsa dei segni di ischemia miocardica. La diagnosi è confermata con la coronarografia, la TAC o la RMN.

Cardiomiopatia ipertrofica

In questa cardiomiopatia la morte improvvisa ha la sua massima incidenza durante l'età pediatrica ed in particolare nella fascia di età compresa tra gli 8 e i 16 anni, dove raggiunge valori del 3%-4%.

Gli episodi aritmici si manifestano quasi esclusivamente durante esercizio fisico, quando l'ischemia miocardica conseguente al mismatch tra domanda e offerta di O₂ e la stimolazione simpatica agiscono come potenti trigger del substrato elettrico reso già instabile dalla particolare distribuzione delle fibre miocardiche e dalla presenza di aree di fibrosi più o meno estese.

Fattori di rischio sono la familiarità per morte improvvisa, la presenza di aritmie ventricolari ripetitive, la caduta della pressione arteriosa durante esercizio fisico, la comparsa di episodi sincopali da sforzo e infine l'aumento dello spessore del setto > 7 deviazioni standard in base al peso corporeo²⁴⁻²⁷. È stato pure descritto che la somma delle onde R e S sulle derivazioni periferiche maggiore di 10 millivolt è un fattore indicativo di rischio aumentato durante l'età pediatrica²⁸.

Sospetti per la presenza di una cardiomiopatia ipertrofica sono la presenza di un soffio sistolico espulsivo nei casi con ostruzione all'efflusso, oppure la presenza all'elettrocardiogramma di alti voltaggi associati o meno ad anomalie della ripolarizzazione quali inversione dell'onda T in particolare sulle derivazioni precordiali²⁸.

Displasia aritmogena del ventricolo destro

Questo tipo di cardiomiopatia ha una distribuzione familiare con trasmissione autosomica dominante a penetranza incompleta e la sua incidenza è stimata essere di 1/5000 nati vivi con picchi sino a 4,4/1000²⁹. Alla base della malattia vi sarebbe un disturbo a livello della placca desmosomica³⁰ che porterebbe ad una progressiva degenerazione del tessuto miocardico a carico di entrambi i ventricoli ma prevalentemente a livello del ventricolo destro con sostit-

tuzione fibro-adiposa. Questa cardiomiopatia è raramente sintomatica in età pediatrica, mentre l'incidenza di aritmie ventricolari e morte improvvisa cresce nell'adolescenza e nel giovane adulto.

La malattia può essere sospettata nel giovane per la presenza di onde T negative sino a V3; tale quadro molto comune in età pediatrica diviene raro dopo i 15 anni di vita, infatti solo nel 2% dei soggetti normali sono ritrovate onde T negative oltre V1 dopo i 15 anni di età³¹. Altri elementi di sospetto sono la familiarità per morte improvvisa giovanile, episodi sincopali da sforzo e la presenza di aritmie ventricolari con morfologia tipo blocco di branca sinistra soprattutto se ripetitive³². La diagnosi viene generalmente confermata dalla RMN che documenta dilatazione delle cavità ventricolari, con aree di discinesi e presenza di aree di fibrosi miocardica.

Accanto alle patologie sopra descritte, che come abbiamo visto sono spesso subdole e per questo molto pericolose, vi sono altre anomalie sicuramente più comuni e anche più facilmente identificabili, che nonostante abbiano una buona prognosi richiedono ugualmente un'attenta valutazione prima di essere considerate sicuramente benigne.

Tra queste anomalie le extrasistoli ventricolari sono quelle di più comune riscontro; generalmente le ectopie sono monomorfe e non ripetitive, possono avere una elevata incidenza nell'arco delle 24 ore, tipica è la loro soppressione da parte dell'attività fisica. Le ectopie con morfologia tipo blocco di branca destra tendono generalmente a scomparire durante l'età pediatrica mentre l'evoluzione delle ectopie con morfologia tipo blocco di branca sinistra è molto più variabile e richiede un follow-up più prolungato³³ in considerazione anche del fatto che in loro presenza è sempre necessario escludere la displasia aritmogena del ventricolo destro. A tal fine i dati anamnestici associati all'elettrocardiogramma e all'ecocardiogramma sono spesso sufficienti ai fini diagnostici³¹, mentre il comportamento delle aritmie da sforzo (scomparsa o aumento) non è sicuramente predittivo dell'assenza o al contrario della presenza della displasia aritmogena³⁴. Criteri che devono invece far guardare con sospetto all'extrasistolia ventricolare sono la fa-

miliarità positiva per morte improvvisa giovanile, l'incremento del numero e della complessità delle ectopie durante esercizio fisico, la presenza di fenomeni ripetitivi e di anomalie della ripolarizzazione all'ecg; in tutti questi casi è necessario un attento approfondimento diagnostico prima di considerare il disturbo del ritmo benigno³⁰.

Relativamente frequenti sono i disturbi dell'eccito-conduzione che eccezionalmente sono espressione di una patologia. Nel bambino e nel giovane sono comuni l'aritmia sinusale, il blocco AV di 1° e di 2° tipo sia LW che 2:1 che compaiono quasi esclusivamente durante il sonno. I disturbi della conduzione sono più frequenti nello sportivo, e sono generalmente secondari all'ipertono vagale. Conferma della loro benignità è la normalizzazione della conduzione con l'aumento del tono simpatico come usualmente avviene durante esercizio fisico. Il test ergometrico rappresenta quindi la metodica diagnostica più idonea per confermare o meno la benignità dei vari disturbi della conduzione.

Una volta definite quali sono le aritmie che possono avere un peso prognosticamente negativo in particolare nel soggetto di età pediatrica che pratica o che chiede di praticare l'attività sportiva, occorre precisare se e come debba essere attuato lo screening per individuare la popolazione a potenziale rischio. A tale proposito la legislazione italiana è molto protettiva nei confronti dello sportivo: qualsiasi individuo che voglia praticare uno sport con finalità competitive anche semplicemente a livello locale, deve sottoporsi alla valutazione medico sportiva che rappresenta un ottimo filtro per l'individuazione dei soggetti a potenziale rischio³¹. Le visite d'idoneità vengono usualmente richieste a partire dai 10-12 anni di vita anche se per alcune discipline il limite di età viene abbassato a 8 anni. Come ricordato in precedenza i 10-12 anni rappresentano anche il momento in cui gli eventi aritmici maggiori iniziano usualmente a manifestarsi, dunque i limiti individuati nell'ambito della medicina dello sport sono sicuramente adeguati ai fini della prevenzione.

Se da un lato la medicina dello sport rappresenta un momento essenziale nell'ambito dello screening della popolazione che pratica le varie discipline sportive, d'altra parte non deve

essere dimenticato che molti bambini e ragazzi pur praticando un'attività sportiva a scopo esclusivamente ludico spesso raggiungono livelli d'intensità di sforzo paragonabili se non superiori a quelli osservati durante un allenamento o una competizione nell'ambito dell'attività sportiva organizzata. Questi soggetti sono quelli che sfuggono ad ogni controllo e come tali sono esposti ad un maggior rischio.

Sebbene uno screening capillare dell'intera popolazione non sia proponibile in considerazione anche della relativa bassa prevalenza di eventi fatali, un'ottima prevenzione potrebbe essere ugualmente ottenuta sensibilizzando i pediatri e i medici di base al problema del rapporto tra sport e patologie aritmiche.

Infatti la raccolta durante una qualsiasi visita ambulatoriale, di semplici dati anamnestici

quali la presenza di familiarità per morte improvvisa, la comparsa di episodi sincopali o dolore toracico o cardiopalmo durante esercizio fisico sarebbero già sufficienti a individuare una buona quota di soggetti a potenziale rischio e per i quali è necessario procedere con approfondimenti diagnostici. Sarebbe poi buona norma consigliare l'esecuzione di un elettrocardiogramma a qualsiasi bambino di età superiore ai 10-12 anni e che svolga attività fisica libera.

Queste semplici accortezze associate a quanto già fatto nell'ambito della medicina dello sport verrebbero ad avere un ruolo sicuramente importante nell'ambito dell'individuazione della popolazione a rischio e quindi della prevenzione degli eventi aritmici minacciosi in occasione di attività fisica³⁵.

BIBLIOGRAFIA

1. CORRADO D, BASSO C, SCHIAVON M, THIENE G: Does sports activity enhance the risk of sudden cardiac death? *J Cardiovasc Med* 2006 Apr;7(4): 228-233
2. BORJESSON M, PELLICCIA A: Incidence and aetiology of sudden cardiac death in young athletes: an international perspective. *Br J Sports Med* 2009 Sep;43(9):644-648
3. THIENE G, CARTURAN E, CORRADO D, BASSO C: Prevention of sudden cardiac death in the young and in athletes: dream or reality? *Cardiovasc Pathol* 2010;19:207-217
4. MONTAGNANA M, LIPPI G, FRANCHINI M, BANFI G, GUIDI GC: Sudden cardiac death in young athletes. *Intern Med* 2008;47(15):1373-1378
5. COUMEL P, FIDELLE J, LUCET V et Al: Catecholaminergic-induced severe ventricular arrhythmias with Adams-Stokes syndrome in children: report of four cases. *Br Heart J* 1978;40:28-37
6. ROMANO C, GEMME G, PONGIGLIONE R: Aritmie cardiache rare dell'età pediatrica. *Clin Pediat* 1963;45:656-683
7. WARD OC: A new familial cardiac syndrome in children. *J Irish Med Ass* 1964;54:103-106
8. JERVELL A, LANGE-NIELSEN F: Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval, and sudden death. *Am Heart J* 1957;54:59-68
9. KLEIN GJ, YEE R, SHARMA AD: Longitudinal electrophysiologic assessment of asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White electrocardiographic pattern. *N Engl J Med* 1989 May11;320:1229-1233
10. CHEITLIN MD, MACGREGOR J: Congenital anomalies of coronary arteries: role in the pathogenesis of sudden cardiac death. *Herz* 2009 Jun;34:268-279
11. MARON BJ, OLIVOTTO I, SPIRITO P et Al: Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non referral-based patient population. *Circulation* 2000;102:858-864
12. THIENE G, NAVA A, CORRADO D, ROSSI L, PENNELLI N: Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988;318:129-133
13. FISHER JD, KRIKLER D, HALLIDIE-SMITH KA: Familial polymorphic ventricular arrhythmias: a quarter century of successful medical treatment based on serial exercise-pharmacologic testing. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(7):2015-2022
14. PRIORI SG, NAPOLITANO C, TISO N et Al: Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001 Jan;103(2):196-200
15. ZAREBA W, MOSS AJ, SHEU G et Al for the International LQTS Registry: Location of mutation in the KCNQ1 and phenotypic presentation of long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:1149-1153
16. SCHWARTZ PJ, SPAZZOLINI C, CROTTI L et Al: The Jervell and Lange-Nielsen Syndrome. Natural history, molecular basis, and clinical outcome. *Circulation* 2006;113:783-790
17. SCHWARTZ PJ, PRIORI SG, SPAZZOLINI C et Al: Genotype-phenotype correlation in the long QT syndrome. Gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001;103:89-95

18. SORBO MD, BUJA GF, MIORELLI M et Al: The prevalence of the Wolff-Parkinson-White syndrome in a population of 116,542 young males. *G Ital Cardiol* 1995;25:681-687
19. DELISE P: The Wolff-Parkinson-White syndrome at risk. *Cardiologia* 1991 Aug;36(8 Suppl):81-85
20. BROMBERG BI, LINDSAY BD, CAIN ME, COX JL: Impact of clinical history and electrophysiologic characterization of accessory pathways on management strategies to reduce sudden death among children with Wolff-Parkinson-White syndrome *J Am Coll Cardiol* 1996;27:690-695
21. VIGNATI G, BALLA E, MAURI L, LUNATI M, FIGINI A: Clinical and electrophysiologic evolution of the Wolff-Parkinson-White syndrome in children: impact on approaches to management. *Cardiol Young* 2000 Oct;10(4):367-375
22. PAPPONE C, MANGUSO F, SANTINELLI R et Al: Radiofrequency ablation in children with asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:1197-1205
23. ECKART RE, JONES SO 4TH, SHRY EA, GARRETT PD, SCOVILLE SL: Sudden death associated with anomalous coronary origin and obstructive coronary disease in the young. *Cardiol Rev* 2006 Jul-Aug;14(4):161-163
24. ELLIOT PM et Al: Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2212-2218
25. MARON BJ: Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic and pathological profiles. *JAMA* 1996;276:199-204
26. YETMAN AT: Long term outcome and prognostic determinants in children with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1943-1950
27. OSTMAN-SMITH I et Al: Echocardiographic and electrocardiographic identification of those children with hypertrophic cardiomyopathy who should be considered at high-risk of dying suddenly. *Cardiol Young* 2005;15:632-664
28. BOON GB, BOKENKAMP R, BLANK AC et Al: Massive septal hypertrophy as risk factor for malignant cardiac arrhythmias in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Young* 2010;20(suppl 2):S18-S19
29. THIENE G, BASSO C, DANIELI GA, RAMPAZZO A, CORRADO D, NAVA A: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a still underrecognized clinical entity. *Trends Cardiovasc Med* 1997;7:84-90
30. ASIMAKI A, SYRRIS P, WICHTER T, MATTHIAS P, SAFFITZ JE, MCKENNA WJ: A novel dominant mutation in plakoglobin causes arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2007;81:964-973
31. CORRADO D, PELLICCIA A, HEIDBUCHEL H et Al: Section of Sports Cardiology, European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation; Working Group of Myocardial and Pericardial Disease, European Society of Cardiology. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur Heart J* 2010;31(2):243-259
32. MARCUS FI, MCKENNA WJ, SHERRILL D et Al: Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation* 2010;121(13):1533-1541
33. BEAUFORT-KROL GC, DIJKSTRA SS, BINK-BOELKENS MT: Natural history of ventricular premature contractions in children with a structurally normal heart: does origin matter? *Europace* 2008;10(8):998-1003
34. SEQUEIRA IB, KIRSH JA, HAMILTON RM, RUSSELL JL, GROSS GJ: Utility of exercise testing in children and teenagers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2009 Aug 1;104(3):411-413
35. CORRADO D, MIGLIORE F, BEVILACQUA M, BASSO C, THIENE G: Sudden cardiac death in athletes: can it be prevented by screening? *Herz* 2009 Jun;34(4):259-266

VIVERE CON L'ASSISTENZA MECCANICA: ACCETTABILITÀ DA PARTE DEL PAZIENTE E QUALITÀ DELLA VITA

Maddalena Modica¹, Maurizio Ferratini¹, Rosa Spezzaferrì¹, Paola Mazzini¹, Claudia Vittori², Luigi Martinelli³, Maria Frigerio²

¹ *UO di Cardiologia Riabilitativa IRCCS S. Maria Nascente Fondazione Don Gnocchi, Milano*

² *Cardiologia 2. Insufficienza Cardiaca e Trapianto, Dipartimento Cardiovascolare "A. De Gasperis", Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda-Milano*

³ *Cardiochirurgia, Dipartimento Cardiovascolare "A. De Gasperis", Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda-Milano*

La disponibilità di presidi terapeutici efficaci della cardiologia moderna ha determinato un miglioramento del decorso delle cardiopatie e della sopravvivenza media dei soggetti e un aumento del numero dei pazienti affetti da scompenso cardiaco in fase terminale, con indicazione al trapianto cardiaco. La scarsità di disponibilità di organi ha rappresentato uno dei motori della ricerca bio-ingegneristica nell'ambito dei device di supporto temporaneo e/o definitivo al circolo (VAD Ventricular Assist Device). Le problematiche e le imperfezioni dei primi sistemi di assistenza al circolo impiantabili hanno fatto sì che, nella pratica clinica, l'intervento di trapianto cardiaco costituisse fino a qualche anno fa l'unica reale possibilità terapeutica. I sistemi di assistenza al cuore di ultima generazione, quali le pompe assiali o centrifughe a flusso continuo, si sono dimostrati affidabili ed efficienti tanto da costituire oggi una possibilità terapeutica temporanea (bridge al trapianto) e in certi casi definitiva (destination)¹. Alcuni studi ne hanno evidenziato la superiorità nel trattamento dello scompenso cardiaco grave rispetto alla terapia medica (sopravvivenza ad un anno 52% vs 25%)².

Valutata ed accertata la validità clinica della VAD, di fondamentale importanza rimane considerare i fattori che condizionano l'accettabilità da parte del paziente di un presidio comunque straordinario, che presenta ancora problematiche rilevanti. Il concetto di accettabilità ha in sé un duplice significato in quanto comprende sia l'accettazione della proposta di impianto sia l'accettazione nel tempo del device una volta impiantato. Entrambi gli aspetti possono essere influenzati da fattori di natura diversa tra cui le caratteristiche fisiche e di funzionamento del presidio, la valenza simbolica

dell'organo, il vissuto di malattia, le modalità di comunicazione medico-paziente.

La VAD è un presidio recente, con problematiche tecnologiche non interamente risolte e per questo percepito dai pazienti ancora in fase sperimentale. Le sue caratteristiche fisiche non possono ritenersi del tutto "ergonomiche": condivide lo spazio toracico con il cuore, è dotato di un cavo di alimentazione collegato con un regolatore del sistema esterno, richiede un collegamento con batterie portatili di peso e di dimensioni che impattano sfavorevolmente sulla quotidianità del paziente e un collegamento con la rete elettrica del domicilio durante la notte. La gestione, che deve essere attenta e attiva, fa sì che i pazienti non possono e non devono dimenticare del device che ne limita consistentemente l'autonomia (es. rischio da caduta, impossibilità a immergersi nell'acqua). L'auspicio è che alcuni progressi tecnologici tra cui la miniaturizzazione del dispositivo, la sua totale impiantabilità, meccanismi di ricarica semplici ed ergonomici, possano rendere più "conciliabili" l'organo cuore e la VAD.

L'assistenza meccanica è inoltre destinata al cuore, pompa del sistema circolatorio ma anche organo nobile che partecipa ed accompagna con il suo ritmo la vita emotiva. In esso simbolicamente vengono riposte le emozioni, la spiritualità e la coscienza. I pazienti che si trovano nella necessità di essere supportati dalla VAD vivono un rapporto modificato con il loro cuore a causa della labilità del suo funzionamento e dell'incapacità di far fronte alle richieste dell'organismo. Si tratta dunque di un cuore che genera ansia, paura della morte, senso di precarietà e depressione derivante dal senso di perdita dell'integrità del sé, delle funzioni familiari e sociali. Nonostante questo, il

cuore mantiene le sue valenze simboliche, per cui la sostituzione della sua funzione con un presidio meccanico, efficace ma imperfetto, comporta rilevanti problematiche sia di accettazione sia di accettabilità. Il paziente, al quale viene comunicata la necessità di un supporto meccanico al circolo, è dunque già impegnato in un'esperienza emotiva difficile e dolorosa, che accompagna la malattia e il suo decorso. L'andamento dello scompenso cardiaco è caratterizzato da fasi di ingravescenza scarsamente prevedibili e da frequenti ospedalizzazioni. Quando il trattamento farmacologico o le possibilità chirurgiche tradizionali non sono più sufficienti a rallentarne il decorso e le caratteristiche cliniche sono tali da determinare una prognosi infausta a breve termine, l'unica possibilità terapeutica (in casi comunque altamente selezionati) rimane il trapianto cardiaco. La comunicazione della necessità di trapianto dà origine a reazioni psicologiche che comprendono rabbia, incredulità, negazione della gravità clinica ma anche un graduale vissuto di sollievo. Il trapianto può infatti configurarsi come la possibilità di ricominciare un progetto di vita meno segnato dalla cardiopatia e di ricucire lo strappo esistenziale introdotto dalla gravità della patologia. Diviene così l'obiettivo da perseguire con l'impazienza e la frustrazione che l'attesa dell'organo comporta. Nei casi con indicazione ad impianto di VAD il paziente si trova di fronte alla necessità di acconsentire o meno ad un intervento ad alto rischio, aggiuntivo e che ritarderà il timing del trapianto. La natura della proposta terapeutica, inoltre, mette il paziente in contatto con angosce di morte ed un senso di urgenza tali da attivare meccanismi di difesa inconsapevoli: l'indicazione viene pertanto percepita sproporzionata alle condizioni cliniche, precoce rispetto all'evolvere della cardiopatia e caratterizzata da vissuti di tipo persecutorio.

La modalità comunicativa utilizzata dall'équipe medica è fondamentale per creare nel paziente la disponibilità emotiva e cognitiva all'accettazione della VAD come possibile atto terapeutico. Una comunicazione fondata sull'empatia, sulla capacità di ascolto delle emozioni, delle paure e dei bisogni del paziente, accompagnata da un atteggiamento rassicurante il quale sottolinei i risultati favorevoli che si

conseguono con la VAD, non equivale a minimizzare la gravità della malattia, ma favorisce quei meccanismi psicologici che "mettono in moto" l'accettazione del device.

Gli studi sulla qualità di vita dimostrano che l'impianto della VAD non solo aumenta l'aspettativa di vita ma anche la qualità della stessa apportando significativi miglioramenti dal punto di vista sintomatologico, di recupero funzionale (miglioramento della classe NYHA e del walking test) ed emotivo^{3,4}. L'esperienza tratta dai colloqui con un gruppo di pazienti che convivono con la VAD ha evidenziato che benché il miglioramento della qualità di vita sia fondamentale nel favorire l'accettabilità del presidio⁵, questa sia un processo assai più complesso e dinamico⁶. A differenza di ciò che avviene dal punto di vista psicologico nel paziente trapiantato in cui, attraverso un processo di "accorporazione" del nuovo organo, vi è la reintegrazione dell'immagine corporea, la ricostruzione di un sé sano e il recupero del ruolo sociale e familiare, nel paziente con VAD ricucire lo strappo tra il sé e il corpo rimane difficoltoso. Il corpo continua a rimanere oggetto obbligato di attenzione, il senso di vulnerabilità persiste e l'autonomia non viene totalmente recuperata. La doppia natura della dipendenza, fisica e psicologica, dal device e dai caregivers condiziona inoltre notevolmente la quotidianità limitando gli spostamenti e la ripresa delle attività lavorative e sociali.

I pazienti esprimono inoltre l'apprensione causata dalla distribuzione logistica non omogenea ed insufficiente nel nostro paese di centri cardiocirurgici in grado di assisterli una volta al domicilio. Tutto ciò amplifica il timore di non essere in grado di gestire il device, il senso di insicurezza e di precarietà. In alcuni casi i pazienti reagiscono inconsapevolmente negando le problematiche legate ad esso, il che comporta una riduzione dell'aderenza alle prescrizioni mediche e di quelle relative al suo funzionamento, in altri la repressione pro-attiva e consapevole dei suoi effetti destabilizzanti sulla psiche.

La consapevolezza da parte del paziente della temporaneità dell'impianto come "ponte" al trapianto facilita la tollerabilità delle numerose problematiche che esso comporta. Anche la possibilità di condivisione dell'espe-

rienza di malattia e della proposta d'impianto con pazienti che hanno già percorso lo stesso iter terapeutico offre quell'opportunità di condivisione di esperienze e di stati emotivi che permette al paziente di sentirsi meno isolato nella condizione di portatore di un "cuore meccanico".

Infine, un approccio multidisciplinare, che offra al paziente la possibilità di un sostegno non solo tecnologico e medico ma anche psicologico, è fondamentale nel supportarlo nel processo di adattamento alla VAD sia come ponte al trapianto sia come terapia definitiva. Prendersi cura del paziente, infatti, non significa unicamente considerare il corpo e le problematiche fisiche del soggetto ma implica la capacità di porre attenzione e di accogliere i

molteplici aspetti della malattia biologici e psicologici.

La possibilità per il paziente di ricevere un supporto psicologico può favorire la comunicazione delle problematiche inerenti all'accettazione del device. In un reparto dove la figura del medico ha un forte potere decisionale sulla vita del paziente, come in una Unità Trapianti, quest'ultimo può temere di confidare al medico problematiche e vissuti rilevanti concernenti l'accettabilità della VAD.

In conclusione, un approccio multidisciplinare in cui le competenze tecniche siano integrate da quelle umane e psicologiche si configura come il mezzo per facilitare l'accettabilità della VAD, un presidio in grado di impattare favorevolmente sulla sopravvivenza e sulla qualità della vita.

BIBLIOGRAFIA

1. VITALI E, COLOMBO T, BRUSCHI G, RUSSO G, LANFRANCONI M, TARELLI G, FRIGERIO M: Il trattamento chirurgico dell'insufficienza cardiaca. *Ital Heart J* 2002;3(Suppl. 3):75S-81S
2. ROSE EA, GELIJNS AC, MOSKOWITZ AJ et Al: Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435-1443
3. ROGERS JG, AARONSON KD, BOYLE AJ et Al: Continuous Flow Left Ventricular Assist Device Improves Functional Capacity and Quality of Life of Advanced Heart Failure Patients. *JACC* 2010;55:1826-1834
4. ALLEN JG, WEISS ES, SCHAFFER JM et Al: Quality of life and functional status in patients surviving 12 months after left ventricular assist device implantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2010;29(3):278-285
5. BURNS JL, SERBER ER, SEARS KS: Measuring patient acceptance of implantable cardiac device therapy: initial psychometric investigation of the Florida Patient Acceptance Survey. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005 Apr;16(4):384-390
6. CHAPMAN E, PARAMESHWAR J, JENKINS D, et Al: Psychosocial Issues for Patients with Ventricular Assist Devices: A Quality Pilot Study. *American Journal of Critical Care* 2007;16:72-81

IL TRAPIANTO CARDIACO NEL 2010: È ANCORA IL GOLD STANDARD PER IL TRATTAMENTO RADICALE DELLO SCOMPENSO?

Luigi Martinelli

Dipartimento Cardiovascolare "A. De Gasperis", Azienda Ospedaliero Ospedale Niguarda Ca' Granda-Milano

Premessa

Sono ormai 43 anni che il trapianto cardiaco viene applicato nella pratica clinica per il trattamento dello scompenso refrattario terminale. Nel corso degli anni, da intervento "miracoloso" si è trasformato in una consolidata pratica clinica con linee guida ben codificate per stabilire le indicazioni all'intervento e le modalità di trattamento postoperatorio. I protocolli immunosoppressivi sono sempre più adattabili alle singole situazioni e quindi in qualche modo "personalizzabili", e i dati di follow-up sono tali da consentire al momento dell'inserimento in lista d'attesa una stratificazione prognostica in rapporto alle condizioni cliniche di partenza.

Attualmente i risultati sono oltremodo lusinghieri: la sopravvivenza ad un anno si avvicina al 90%, mentre il 50% di tutti i pazienti trapiantati sopravvive oltre 11 anni. Tutto questo su una popolazione che nel corso degli anni è diventata sempre più complessa per comorbidità, età e criticità cliniche al momento del trapianto¹.

Permane tuttavia il drammatico problema della carenza di donatori, che comporta da una parte un lungo periodo di permanenza in lista dei potenziali candidati e dall'altra un rischio incrementale sia di mortalità in lista sia di deterioramento clinico con arrivo al momento del trapianto in situazione di criticità. Queste problematiche sono state in parte controllate con aggiustamenti dei criteri di allocazione degli organi, offrendo l'opzione trapianto ai pazienti in stadio clinico avanzato ma non terminale, mantenendo invece sotto stretto controllo i pazienti ambulatoriali². Inoltre in molte nazioni, fra cui l'Italia, è stato attuato il criterio di "emergenza nazionale", in base al quale i pazienti in stato ipercritico hanno accesso al primo organo compatibile disponibile sul territorio nazionale. Ovviamente questo comporta

uno stretto collegamento fra i Centri, coordinato da un'autorità riconosciuta, che nella nostra realtà è rappresentata dal Coordinamento Nazionale Trapianti, emanazione dell'Istituto Superiore di Sanità. Negli ultimi due anni, con i progressi tecnologici determinati da importanti investimenti, i sistemi di assistenza circolatoria meccanica sono entrati sempre più nella pratica clinica come mezzi efficaci per il trattamento dello scompenso³. Come per il trapianto cardiaco, anche in questo campo sono state stabilite linee guida e criteri di applicazione allo scopo di fornire dati sempre più consistenti e riproducibili. Un'importante ricaduta della sistematizzazione delle indicazioni all'assistenza circolatoria che è stata traslata in ambito trapiantologico è stata l'"esplosione" in 4 sottoclassi della quarta classe NYHA, con la differenziazione in:

- shock cardiogeno;
- deterioramento progressivo in terapia infusione;
- stabilità in trattamento inotropo;
- frequenti scompensi richiedenti ricovero per trattamento infusione rescue⁴.

Questi gruppi di pazienti rappresentano in realtà la stragrande maggioranza dei casi che vengono attualmente trapiantati e per ognuno di essi è indispensabile un'attenta valutazione della persistenza dei criteri di trapiantabilità per evitare un utilizzo inappropriato degli organi. Pertanto un atteggiamento "moderno" nel valutare l'indicazione al trapianto e il timing appropriato deve tener conto di queste categorie.

Shock cardiogeno

Si tratta di una categoria di pazienti estremamente difficile, in cui il processo decisionale deve essere caratterizzato da rapidità, obiettività e disponibilità all'investimento di impor-

tanti risorse, il tutto in un contesto di collaborazione interdisciplinare tra chirurghi, rianimatori, cardiologi e specialisti di varie branche connesse alla presenza di comorbidità (nefrologi, infettivologi, radiologi, pneumologi ecc.). Raramente il paziente in shock cardiogeno mantiene i criteri di trapiantabilità in quanto la bassa portata circolatoria provoca rapidamente una sofferenza multiorganica che compromette gravemente la ripresa postoperatoria. In questi casi si ricorre sempre più frequentemente all'applicazione di sistemi di assistenza circolatoria "short term", il più efficace dei quali è l'ECMO artero-venoso applicato attraverso i vasi femorali. Contrariamente a quanto spesso si crede e, purtroppo, si pratica, l'ECMO non rappresenta di per sé un criterio di urgentizzazione al trapianto. Il paziente in ECMO si trova in una situazione estremamente delicata, in cui, oltre al peso delle conseguenze del recente shock cardiogeno, deve "metabolizzare" il costo biologico dell'adattamento alla circolazione extracorporea, con il difficile bilanciamento di volume circolante e resistenze vascolari nonché uniformità di perfusione dei principali organi e parenchimi. Nel nostro ordinamento l'ECMO rappresenta il principale criterio di applicazione del concetto di "emergenza nazionale", per cui spesso, a causa della precarietà della situazione, si è tentati di procedere ad un trapianto "rescue": in realtà la decisione di procedere al trapianto in corso di assistenza con ECMO deve essere attentamente meditata e rivalutata continuamente a tempi brevi e sempre al momento dell'offerta di un organo compatibile⁵.

Deterioramento progressivo in terapia infusioneale

È il paziente in genere ricoverato in terapia intensiva cardiologica, in cui si evidenzia il manifestarsi di condizioni di criticità multiorganica secondarie alla bassa portata. In questi casi è opportuno procedere immediatamente con metodiche di assistenza "minori", quali la contropulsazione aortica e in qualche caso la ventilazione meccanica. L'associazione di queste due condizioni comporta l'emergenza nazionale, per cui è prevedibile l'ottenimento in tempi brevi di un donatore compatibile (la media di attesa in emergenza nazionale in Italia è di 48 ore). Come per il paziente in ECMO, i

criteri di trapiantabilità devono essere rivalutati collegialmente con frequenza e sempre al momento dell'offerta dell'organo. In questi pazienti, qualora l'attesa tenda a prolungarsi per la presenza di situazioni "difficili" (ipertensione polmonare, peso elevato), entra in gioco l'alternativa di un sistema di assistenza circolatoria impiantabile come ponte al trapianto⁶.

Pazienti stabili con supporto inotropo

Negli Stati Uniti i pazienti in terapia infusioneale con un solo inotropo vengono dimessi a domicilio e inseriti in lista trapianto con criterio di priorità 1B. In Europa sono solitamente mantenuti in terapia intensiva cardiologica o in strutture di lungodegenza particolarmente attrezzate in attesa di trapianto. Tuttavia, contrariamente agli Stati Uniti, disponiamo per questi casi dei farmaci calcium sensitizers come il Levosimendan, che consentono anche da noi di dimettere i pazienti negli intervalli tra una somministrazione e l'altra⁷. Questa categoria di pazienti rappresenta, secondo i dati riportati dal registro statunitense per l'assistenza circolatoria meccanica (INTERMACS), il gruppo ideale per l'inserimento di un sistema meccanico intracorporeo come ponte al trapianto. Secondo i sostenitori di questo criterio, si eviterebbe l'ulteriore deterioramento con passaggio nelle classi precedentemente descritte e si potrebbe procedere al trapianto in condizioni cliniche di totale elezione.

Sebbene il supporto meccanico, con la tecnologia attuale, rappresenti un metodo eccellente per assistere emodinamicamente questi pazienti, dobbiamo tener presente alcune condizioni negative che possono in qualche modo limitarne l'utilizzo. In primo luogo esistono considerazioni tecniche da fare: la presenza di un'insufficienza aortica deve prevedere la sostituzione con una protesi meccanica al momento dell'impianto del device; la presenza di protesi valvolari meccaniche aumenta drammaticamente il rischio tromboembolico; la grave disfunzione ventricolare destra potrebbe compromettere il risultato al momento del ripristino di un'adeguata portata sinistra. L'assistenza meccanica stessa non è scevra di rischi intrinseci e di conseguenze negative. La necessità di trasfusioni al momento dell'impianto e in occasione di successivi ripetuti episodi di

sanguinamento è stata spesso causa di ipersensibilizzazione con aumento della reattività immunitaria e, di conseguenza, degli episodi di rigetto post-trapianto. In aggiunta, l'interazione tra i materiali impiantati e le cellule circolanti può provocare attivazione dei monociti e dei T-linfociti. Altri problemi da non sottovalutare sono rappresentati dal rischio infettivo, dagli episodi di sanguinamento e di tromboembolie che possono lasciare reliquati tali da compromettere la trapiantabilità. Inoltre, l'intervento di trapianto in un paziente portatore di device risulta più complesso per la necessità di procedere alla lisi di tenaci aderenze con rischio di importanti perdite ematiche¹.

Pazienti in IV classe con frequenti ricoveri

Il beneficio del trapianto cardiaco rispetto al mantenimento in terapia medica ottimizzata in questa categoria di pazienti è tuttora oggetto di dibattito. Sicuramente deve essere definito con accuratezza per ogni singolo caso il criterio di "ottimizzazione" della terapia orale e deve essere rivalutata la possibilità di intervenire con terapia elettrica (CRT) o chirurgica conservativa (rivascolarizzazione "estrema", trattamento dell'insufficienza mitralica, ricostruzione della geometria del ventricolo sinistro). Una volta esplorate ed applicate tutte le possibilità conservative, possono essere d'aiuto nel valutare la prognosi quoad vitam alcuni criteri strumentali e scores di rischio basati su dati statistici. Pazienti con capacità funzionale conservata e consumo di ossigeno di picco superiore a 14 ml/kg/min hanno una sopravvivenza ad un anno del 94%, quindi comparabile a quella dei pazienti trapiantati. In questi casi, il trapianto si rivela una procedura non indicata. Gli scores di rischio sono spesso complessi e quindi scarsamente applicabili. Attualmente il più usato nella pratica clinica per la sua relativa semplicità è l'HFFS score, che si è dimostrato valido anche nell'era della terapia con betabloccanti. I principali fattori prognostici considerati sono rappresentati dalla presenza di coronaropatia, frequenza cardiaca a riposo, frazione di eiezione, difetti di conduzione intraventricolare, VO₂ di picco e sodiemia⁸.

Attualmente, considerando i dati statistici che indicano uno scarso beneficio del trapianto nei pazienti ambulatoriali, a fronte della

scarsità di organi disponibili per i pazienti più compromessi, l'inserimento preventivo in lista dei pazienti compromessi ma stabili risulta scarsamente appropriato.

Controindicazioni al trapianto

L'aumento dell'esperienza nella gestione dei pazienti candidati al trapianto e trapiantati ha ridotto di molto le controindicazioni assolute, lasciando aperti margini di discrezionalità in cui entrano in gioco considerazioni etiche, culturali ed economiche. Negli anni '80 il limite di età per il trapianto era fissato entro la quinta-decena di vita come massimo, mentre attualmente non esistono limiti se non quelli rappresentati dal buon senso e dalle condizioni cliniche, anche se 65-70 anni rappresentano generalmente il criterio di massima estensione dell'età compatibile con l'inserimento in lista⁹. L'ipertensione polmonare rappresenta ancora oggi, nonostante la disponibilità di farmaci e presidi in grado di controllarla efficacemente, un grave fattore prognostico negativo per il paziente trapiantato. In questi casi, in alcuni Centri, fra cui il nostro, si preferisce sottoporre il paziente ad un periodo di assistenza circolatoria con un device impiantabile, rivalutando periodicamente il circolo polmonare e ponendo il paziente in lista solo al momento della normalizzazione delle resistenze¹⁰. Con questo accorgimento il rischio di complanze (necessità di importante e prolungato supporto farmacologico, di assistenza meccanica destra o graft failure) si è praticamente annullato. Problemi più complessi sono posti dai pazienti con amiloidosi o con malattie virali gravi e croniche quali l'infezione da HIV: sicuramente queste condizioni possono limitare la sopravvivenza soprattutto nel medio-lungo termine, tuttavia la decisione relativa alla trapiantabilità deve essere discussa per ogni singolo caso.

Conclusioni

I criteri di indicazione al trapianto sono in continua evoluzione e con lo sviluppo di nuove terapie mediche, elettriche o chirurgiche in aggiunta all'applicazione sempre più routinaria di sistemi di assistenza circolatoria meccanica si assiste a un continuo cambiamento nei criteri di selezione. Attualmente, il trapianto

rimane una terapia salvavita per i pazienti con scompenso senza prospettive di terapia medica o chirurgica convenzionale. I dati di sopravvivenza in condizioni di stabilità, unita-

mente alla scarsità di organi disponibili, indicano che il trapianto sarà sempre più riservato a pazienti ospedalizzati con supporto inotropo o meccanico.

BIBLIOGRAFIA

1. MANCINI D, LIETZ K: Selection of transplant candidates in 2010. *Circulation* 2010;122:173-183
2. MEHRA M, KOBASHIGAWA J, RUSSEL S, UBER P, PARAMESHWAR J, MOHACSI S, AARONSON K, BARR M: Listing criteria for heart transplantation: International Society for heart and lung transplantation guidelines for the care of transplant candidates. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1024-1042
3. PAGANI FD, MILLER LW, RUSSEL SD et Al: Extended mechanical circulatory support with a continuous flow rotary left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:312-321
4. STEVENSON LW, PAGANI FD, YOUNG JB, JESSUP M, MILLER L, KORMOS RL et Al: INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:535-541
5. JOHN R, LIAO K, LIETZ K et Al: Experience with the Levitronix CentriMag circulatory support system as a bridge to decision in patients with refractory acute cardiogenic shock and multistem organ failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:351-358
6. Lietz K, Deng M, Morgan J, Naka Y, Mancini D: Selection of UNOS status 1A candidates for mechanical circulatory support as a bridge to transplantation (BTT): analysis of UNOS/OPTN 2000-2005. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:S244
7. ZIMMERMANN N, BOKNIK P, GAMS E et Al: Calcium sensitization as a new principle of inotropic therapy in end-stage heart failure? *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;14:70-75
8. KOELLING T, JOSEPH S, AARONSON K: Heart failure survival score continues to predict outcomes in patients receiving heart blockers. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:1414-1422
9. TJANG JS, VAN DER HEJDEN GJ, TENDERICH G et Al: Impact of recipient's age on heart transplantation outcome. *Ann Thorac Surg* 2008;85:2051-2055
10. ZIMPLER D, ZRUNEK P, SANDNER S et Al: Post transplant survival after lowering pulmonary hypertension using left ventricular assist devices. *J Cardiothorac Surg* 2007;31:698-702

UN ALTRO CUORE: TRAPIANTO E ASSISTENZA MECCANICA A CONFRONTO, A 25 ANNI DAL PRIMO TRAPIANTO DI CUORE IN ITALIA

Giuseppe Faggian

UO Cardiocirurgia, Università di Verona, Verona

Le opzioni terapeutiche nello scompenso cardiaco in Classe D (*ACC/AHA Staging Classification*), sono sostanzialmente e storicamente quelle del trapianto di cuore.

A causa della cronica carenza di donatori, l'uso di dispositivi di assistenza meccanica è sempre più spesso impiegato per mantenere i pazienti in vita mentre aspettano il trapianto (*bridge to transplant*) ma anche, in alcuni casi selezionati, per ottenere un recupero della funzione nativa del cuore (*bridge to recovery*) e, nei pazienti con controindicazioni al trapianto cardiaco, come impianto permanente (*destination therapy*).

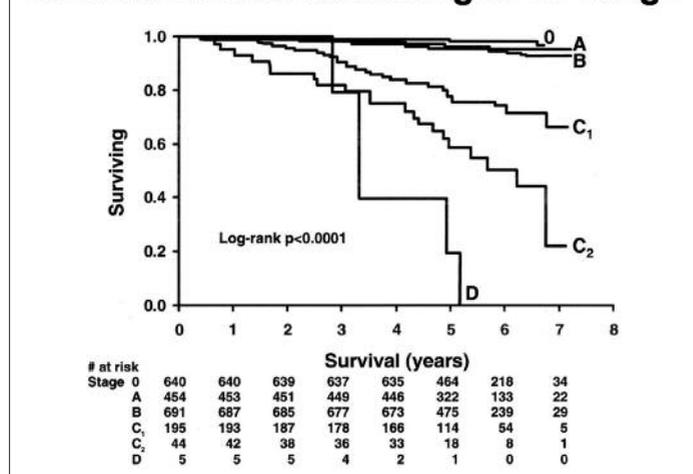
Tuttavia, ancora oggi, vi è una diversità di approcci terapeutici impiegati, con un numero relativamente basso di pazienti sottoposti a terapia con supporti meccanici.

Lo stadio D dello scompenso cardiaco comprende quei pazienti che hanno sintomi così marcati a riposo che nonostante una terapia medica massimale rimangono ricoverati in ospedale. La mortalità permane molto elevata come si può vedere nella figura 1.

Generalmente l'età media di questi pazienti (almeno negli Stati Uniti) è abbastanza alta (circa 75 anni) con una aspettativa di vita che va tra i 6 e i 12 mesi. Per questi pazienti vengono spesso considerate terapie compassionevoli di fine-vita, quando invece potrebbero beneficiare di terapie alternative quali l'assistenza ventricolare sinistra, che oggi giorno garantiscono ottima durata di funzionamento e una buona qualità di vita.

In un recente articolo di Rogers e coll.¹, gli autori concludono che attraverso l'impianto di un sistema di assistenza ventricolare a flusso continuo (*Heartmate II*) hanno potuto notare, nel gruppo di pazienti trattati sia come "bridge to transplant N. paz. 281" che come "destination therapy N. paz. 374": 1) riduzione della mortalità, 2) miglioramento della qualità della vita (QOL), e 3) miglioramento della capacità funzionale, come peraltro già dimostrato in precedenti lavori scientifici^{2,3}. Stabilire quindi se siano maturi i tempi per considerare terapie alternative al trapianto cardiaco è argomento di questa analisi.

Survival curves according to HF stage



Terapie mediche correnti

Gli ACE-inibitori, i sartani, i beta bloccanti e gli antagonisti dell'aldosterone, sono considerati i trattamenti tradizionali e più applicati e hanno portato a sensibili miglioramenti nella sopravvivenza, come pure l'impianto di defibrillatori (ICD: Intra-Cardiac-Defibrillator) e della terapia di re-sincronizzazione (CRT: Cardiac Re-sincronization Therapy).

Figura 1

I risultati sono sostanzialmente quelli della stabilizzazione della malattia ritardandone la progressione, senza un significativo impatto sulla sopravvivenza a distanza.

Nella tabella I sono riportate alcune delle terapie più moderne in uso nello scompenso refrattario. Alcune di esse ancora in fase investigativa, rappresentano possibili alternative alle terapie usuali.

Tabella I Terapie mediche innovative nello scompenso cardiaco refrattario

Terapie Farmacologiche	Vasopeptidase inhibitors Antianemic regimens Immunomodulators TGF- α antagonists MMP inhibitors GRK antagonists β -ARK inhibitors MAP-kinase inhibitors Nitric oxide modulators Xanthine oxidase inhibitors Adenosine antagonists Vasopressin antagonists Atrial natriuretic peptide Aquaporin protein therapies
Possibili bersagli per cure innovative	Gene/protein therapy Angiogenesis therapy Stem cell therapy SERCA2a and ryanodine manipulation CAM kinase inhibitors

Abbreviazioni: ARK = adrenergic-receptor kinase; GRK = G-protein coupled receptor kinase; MMP = matrix metalloproteinase; MAP = mitogen-activated protein; SERCA2a = sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} adenosine triphosphate (ATP)ase; TGF = transforming growth factor.

Ulteriori strategie, inclusa la ultrafiltrazione, l'emodialisi, la dialisi peritoneale, e dispositivi per l'apnea notturna, sono stati utilizzati anche in pazienti con scompenso cardiaco refrattario allo stadio terminale con risultati promettenti.

Molto spesso però, questi pazienti soffrono a distanza, di un peggioramento della malattia che porta necessariamente alla istituzione di cure palliative e un percorso di "cure di fine-vita".

Vi è ormai consenso unanime che i pazienti con scompenso cardiaco persistente e refrattario (Stadio D) dovrebbero essere avviati in centri specializzati provvisti di programmi che comprendano: trial medici sperimentali, tecnologie avanzate di supporti meccanici e possibilità di trapianto.

È ormai chiaro che il trattamento dello scompenso cardiaco deve necessariamente essere il risultato di una collaborazione tra cardiologi e chirurghi espressa dalle diverse interazioni e competenze (figura 2).

Oggi, il trapianto di cuore rappresenta solo un limitato "microcosmo" nella terapia chirurgica dello scompenso cardiaco refrattario. L'impatto del trapianto cardiaco, rimanendo ai dati del Registro Internazionale (ISHLT), non è numericamente adeguato alle richieste, e per tale motivo tutti i Centri che hanno un programma di trapianto cardiaco si sono dovuti dotare di expertise e terapie alternative, quali l'impianto di pompe meccaniche, tecniche di chirurgia alternativa per lo scompenso cardiaco.

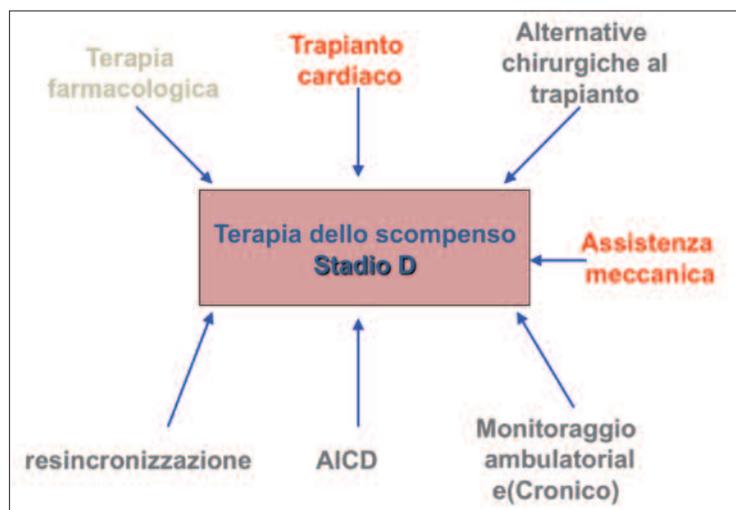


Figura 2

Non c'è dubbio che i risultati del trapianto cardiaco siano ottimi anche a lunga distanza come si può apprezzare dal Registro ISHLT o CTRD (figura 3), con risultati che a 20 anni raggiungono sopravvivenze intorno al 40-50%. Che sia una risorsa limitata, lo dimostra la successiva figura (figura 4) che fa vedere come ormai da molti anni il numero di trapianti nel mondo abbia raggiunto un plateau difficilmente modificabile.

Di sicuro il trapianto cardiaco rappresenta il benchmark su cui altre procedure alternative dovranno misurarsi.

Abbiamo quindi bisogno, in questa popolazione di pazienti, di validare una stratificazione del rischio per applicare la migliore terapia al momento giusto.

Se andiamo a valutare il COMPANION trial⁴ (figura 5), si può facilmente notare come

in una popolazione di pazienti trattati con una terapia medica massimale, la resincronizzazione presenta una mortalità elevata del 44%.

Cosa possiamo quindi offrire ai pazienti con Insufficienza cardiaca allo stadio D: 1) trattamenti compassionevoli, 2) trapianto cardiaco, 3) assistenza meccanica permanente, 4) infusione cronica di inotropi, 5) chirurgia o farmaci sperimentali.

Se andiamo a valutare gli effetti dell'infusione cronica sulla sopravvivenza, in un recente articolo apparso su *Circulation Heart failure*⁵ (figura 6), si può notare come la sopravvivenza a 6 mesi sia molto limitata.

Un aspetto che deve farci meditare è quello relativo alla popolazione di pazienti che viene trapiantata oggi. I dati raccolti dall'UNOS e aggiornati ogni 6 mesi, ci fanno vedere come solo una minima parte di pazienti viene tra-

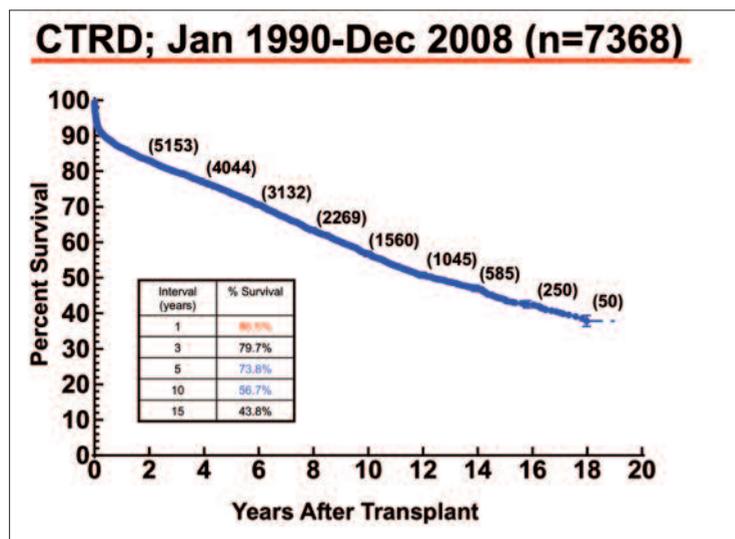


Figura 3

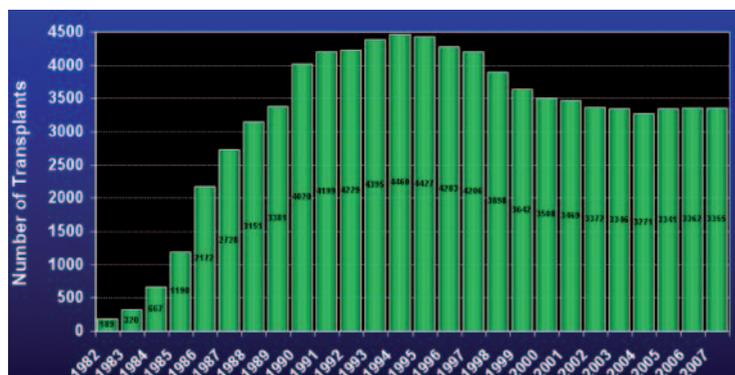


Figura 4

piantata con riceventi provenienti da casa (status 2) (9%); la gran parte dei pazienti trapiantati sono ospedalizzati, spesso in infusione di inotropi e in condizioni critiche (figura 7).

Dai dati che possiamo acquisire sull’impianto di sistemi di assistenza meccanica e della

loro efficacia, si può notare come questi abbiano ricevuto l’interesse dei cardiologi in considerazione anche dei risultati ottenuti nei diversi trial clinici e come questi siano andati migliorando rispetto al 2001, anno in cui venivano presentati i dati Rematch (figura 8)^{3,6}.

TABLE 6. Demographics and Mortality in Studies of Patients With Advanced HF

	FIRST ¹⁵	PROMISE ¹⁷	RALES ¹⁷	BEST (M) ¹⁶	COPERNICUS ¹⁷	REMATCH ¹⁷		COMPANION (OPT)
						ORAL	IV	
NHA class	III/IV	III/IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
No.	471	527	841	...	1133	15	46	217
Age, y	65	64	65	63	64	68	68	67
LVEF, %	18	21	25	21	20	17	17	21
Systolic blood pressure, mm Hg	105	115	122	113	125	107	100	110
ACE inhibitor or ARB, %	84	...	95	88	97	66	53	82
β-Blocker, %	11	...	randomized 1:1 to β-blocker	34	13	48
Mortality, y, %								
All	62	22	...	51	76	44
Treatment	...	37	18	...	11.5
Placebo	...	30	26	...	18.5

FIRST indicates the Felton International Randomized Survival Trial; PROMISE, Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation trial; RALES, Randomized Aldactone Evaluation Study; BEST, Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial; COPERNICUS, Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study; REMATCH, Randomized Evaluation of Mechanical Assistance in Treatment of Chronic Heart Failure; ACE, angiotensin-converting enzyme; and ARB, angiotensin receptor blocker.

Figura 5

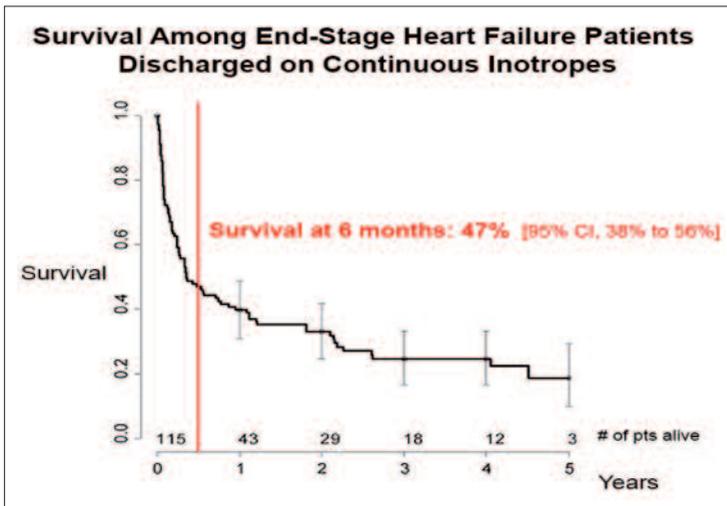


Figura 6

Status	2000	2008	%change
1A	870	1100	+26%
1B	755	714	-5%
2	573	188	-67%
ALL	2199	2002	-9%

Riferimento: UNOS 30 Novembre 2008

Figura 7

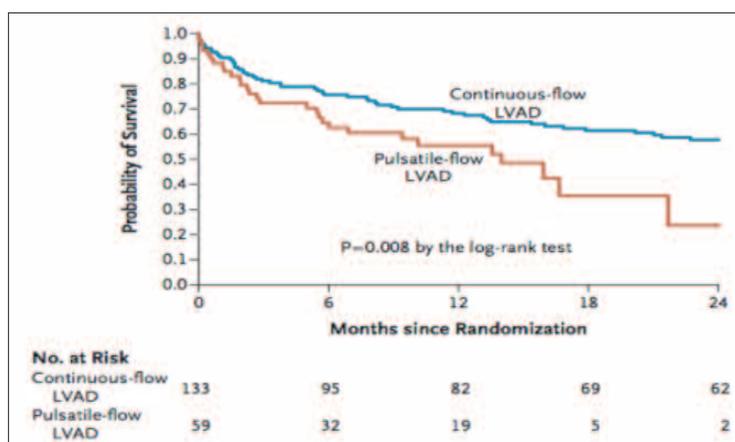


Figura 8

L'introduzione dei sistemi di assistenza meccanica a flusso continuo (pompe rotanti) caratterizzate da un minimo ingombro ha dato una svolta notevole all'impiego di questi sistemi nella terapia dello scompenso cardiaco refrattario.

I dati pubblicati dal Registro INTERMACS (Giugno 2006-Settembre 2009, tabella II) ci mostrano quale sia la distribuzione e l'utilizzo di questi sistemi. Nell'ultimo anno c'è stato un rapido aumento dell'impiego di sistemi a flusso continuo (62%, tabella III), con una sopravvivenza di circa l'80% ad un anno per le assistenze meccaniche del cuore sinistro (figura 9).

Le più attuali indicazioni riportate dal registro INTERMACS (figura 10) evidenziano applicazioni di impianto dei vari sistemi, diverse da quelle storiche come ponte al trapianto (bridge to Transplant), allargandole a impianto come terapia definitiva (Destination Therapy)

Tabella II

Device Side	Primary	Subsequent Device	Total
LVAD	1.440	41	1.481
RVAD	0	22	22
Bi-VAD	206	2	208
TAH	60	0	60
Total	1.706	65	1.771

LVAD, left ventricular assist device; RVAD, right ventricular assist device; Bi-VAD, bi-ventricular assist device; TAH, total artificial heart.

Tabella III

Type	N.	% of 1.440
Pulsatile	544	37,8%
Intracorporeal	470	32,6%
Paracorporeal	74	5,1%
Continuous Flow	896	62,2%
Total	1.440	100,0%

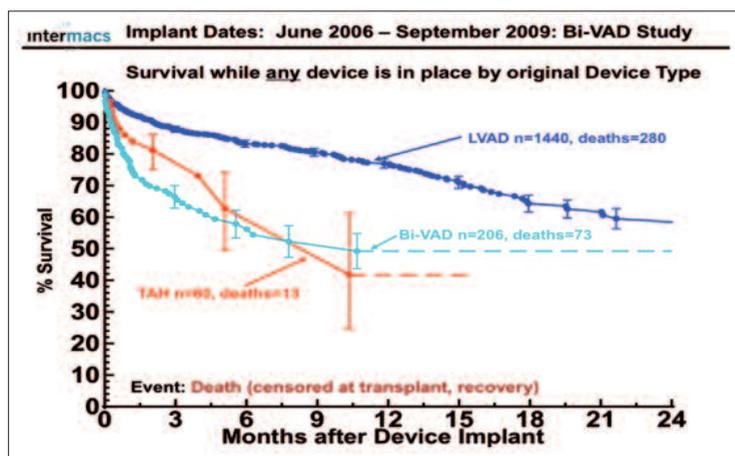


Figura 9

**INTERMACS: June 2006 – September 2009:
Adult Primary Implants, n=1706**

Pre-Implant Device Strategy	LVAD	Bi-VAD	TAH	Total	
Bridge to transplantation Listed	651	109	49	809	
Bridge to Candidacy	632	81	10	724	
Listing Likely		422	54	10	486
Listing Moderately Likely		143	24	0	167
Listing Unlikely		67	3	1	71
Destination Therapy	111	3	0	114	
Bridge to Recovery	29	10	0	39	
Rescue Therapy	13	3	0	16	
Other	4	0	0	4	
Total	1440	206	60	1706	

p < .0001

Figura 10

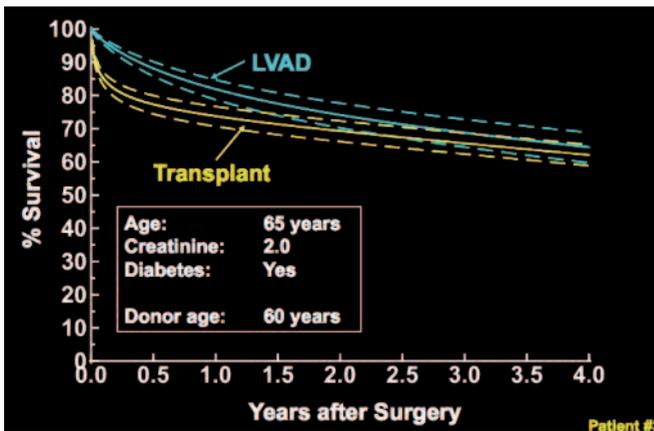


Figura 11

INTERMACS Implants: June 2006 – December 2009

PROFILE-LEVEL	Total	DT*	INTERMACS CLINICAL PROFILES Official Shorthand	NYHA CLASS
INTERMACS LEVEL 1	401	46	"Crash and burn"	IV
INTERMACS LEVEL 2	674	79	"Sliding fast" on ino	IV
INTERMACS LEVEL 3	255	32	Stable but Ino-Dependent Can be hosp or home	IV (if no ino)
INTERMACS LEVEL 4	166	21	Resting symptoms on oral therapy at home	ambul IV
INTERMACS LEVEL 5	28	1	"Housebound", Comfortable at rest, symptoms with minimum activity ADL	ambul IV
INTERMACS LEVELS 6 / 7	47	7	"Walking wounded"-ADL possible but meaningful activity limited/Advanced Class III	III / IIIB

* = includes "unlikely to transplant"

Figura 12

e indicazioni temporanee come ponte al recupero (Bridge to recovery).

Uno degli argomenti che meriterebbe uno studio con trial randomizzati e che è già stato eseguito in passato, è quello di determinare se per alcuni pazienti è preferibile il trapianto o un sistema di assistenza ventricolare.

Nella figura 11 si può vedere come, per alcune tipologie di pazienti i risultati dell'impianto di un sistema di assistenza possa essere preferibile (CTRD 2007).

Attualmente, almeno negli Stati Uniti i sistemi di assistenza sono approvati (e rimborsati) solo per alcuni livelli di gravità della malattia (e.g. Classe IIIb e Classe I, figura 12).

BIBLIOGRAFIA

1. ROGERS JG et Al. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1826-1834
2. KIRKLIN J et Al. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1-10
3. ROSE EA et Al. *N Engl J Med* 2001;345:1435-1443
4. LINDENFELD J et Al. *Circulation* 2007;115: 204-212
5. GORODESKI et Al. *Circ Heart Fail* 2009;2:320-324
6. SLAUGHTER MS et Al: Advanced Heart Failure Treated with Continuous Flow Left Ventricular Assist Devices. *N Engl J Med* 2009;361:2241-2251

4

SIMPOSIO CONGIUNTO MEDICI E INFERMIERI

LA CARDIOLOGIA NELL'OSPEDALE PER INTENSITÀ DI CURA

La cardiologia nell'ospedale per intensità di cura; perché cambiare: i presupposti e le esperienze esistenti, i vantaggi e le opportunità	323
La cardiologia nell'ospedale per intensità di cura: perché cambiare i presupposti e le esperienze esistenti; i dubbi e i rischi	329
Il paziente al centro del percorso di cura: chi sarà il playmaker? Tutor vs case manager	331
La gestione multidisciplinare: vantaggi e limiti per il paziente cardiopatico	340
L'assistenza infermieristica: che cosa si modifica nella formazione professionale, nel rapporto con il paziente e con il medico	347
Letture	
Come può essere modificato efficacemente il rischio cardiovascolare: dall'ipertensione arteriosa alla fibrillazione atriale	351

SIMPOSIO

UN CASO DI IMPIANTO IBRIDO DI PROTESI AORTICA

Letture	
È appropriato inserire la statina nel panel dei presidi farmacologici per la gestione del paziente con evento vascolare acuto?	358
Letture	
Nuovi dati con ivabradina: dall' <i>Evidence Based Medicine</i> alla pratica clinica	364

LA CARDIOPATIA ISCHEMICA AL FEMMINILE

Aspetti peculiari della fisiopatologia della cardiopatia ischemica nella donna. Il ruolo della biologia molecolare	374
L'epidemiologia delle sindromi coronariche acute a partire dai dati amministrativi. L'esperienza della Regione Lombardia	379
Il ricorso alla rivascolarizzazione e i suoi risultati nella donna. Il registro REAL della Regione Emilia-Romagna	390
Impatto psicosociale dell'infarto miocardico nella donna	396
Peculiarità di gestione della terapia cardiologica della donna	406

SIMPOSIO

FIBRILLAZIONE ATRIALE 2010. NUOVE ACQUISIZIONI

La valutazione del rischio tromboembolico e le nuove prospettive terapeutiche	413
Fibrillazione atriale 2010: nuove acquisizioni. Le novità terapeutiche farmacologiche e i nuovi outcome	420
L'interazione tra insufficienza cardiaca e FA	427

LA CARDIOLOGIA NELL'OSPEDALE PER INTENSITÀ DI CURA; PERCHÉ CAMBIARE: I PRESUPPOSTI E LE ESPERIENZE ESISTENTI, I VANTAGGI E LE OPPORTUNITÀ

Carlo Nicora

Direttore Sanitario – Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Cà Granda-Milano

L'argomento proposto oggi ci obbliga ad approfondire il significato di un ospedale che si organizza per aree a diversa intensità di cura e diversa complessità nell'assistenza; è una sfida che coinvolge le organizzazioni ma che riguarda tutti noi professionisti della salute e che toccherà tutti i cittadini. Molta della discussione e degli approfondimenti su questa possibilità di definire una diversa organizzazione dell'ospedale ha avuto un notevole impulso, in Lombardia, dalla realizzazione di nuove strutture ospedaliere che già nell'architettura prefigurano un forte orientamento a questo cambiamento. Dovremo stabilire come cambia, se cambia, l'approccio che deve essere riservato al paziente secondo percorsi predefiniti e in quale modo questi percorsi siano favoriti dalla nuova struttura, per giungere alla risposta più appropriata al proprio bisogno di salute. Sullo sfondo del dibattito non dobbiamo dimenticare la sostenibilità di tali modelli, la loro coerenza con i sistemi di rendicontazione, con i sistemi gestionali, con i sistemi di accreditamento e, non da ultimo, la possibilità di valorizzare le competenze professionali, consapevoli che in organizzazioni complesse (come gli ospedali) sono le persone a fare la differenza e a consentire di accogliere e sfruttare al meglio le innovazioni professionali, tecnologiche, della ricerca e di politica sanitaria che il futuro ci riserverà.

In questi anni molto si è discusso su come deve essere pensato l'ospedale del futuro anche alla luce del nuovo panorama che pone al centro delle riflessioni tre aspetti come quelli sociale, economico e culturale. Sappiamo che l'aspetto sociale si caratterizza per un aumento degli anziani, della cronicità e delle malattie degenerative, e che al maggior benessere economico corrisponde una richiesta di miglior qualità che si declina in un aumento delle esigenze di prevenzione, diagnosi e cura (e non

solo ospitalità), rileggendo quindi la sanità come investimento per la salute (e non solo spesa) e ponendo spesso l'ospedale come l'entità produttiva più importante nel contesto territoriale, ma anche culturale, con il posizionamento della salute al primo posto tra i valori, la crescente consapevolezza dei propri diritti ma anche pretese sempre più elevate e in qualche caso aspettative miracolistiche e distorte.

L'ospedale, quindi, cambia e si connota sempre di più come ospedale per acuti dove concentrare terapie complesse e alte tecnologie per rispondere all'urgenza-emergenza, ai ricoveri per le patologie acute e con quesiti diagnostici complessi. Si viene quindi ad instaurare un sistema di assistenza complesso e integrato con un'organizzazione a rete dei servizi come la rete ambulatoriale come filtro al ricovero o follow-up (continuità di cura), le dimissioni protette (continuità di cura), il call center per counselling a distanza, come luogo privilegiato della ricerca clinica e della formazione professionale.

Il ragionamento si inserisce in un quadro più complesso, che nella letteratura internazionale viene associato al cosiddetto ospedale Care-focused e che si caratterizza per almeno quattro linee di intervento-cambiamento organizzativo:

- l'integrazione clinica;
- l'integrazione delle risorse;
- la centralità dei pazienti;
- il coinvolgimento dei clinici.

Come ed in quale maniera integrare i clinici fra di loro e come porre l'attenzione sui bisogni del paziente è un tema attuale; la progressiva e incessante specializzazione e le competenze integrate hanno fatto sì che i professionisti progressivamente abbiano acquisito competenze, ruoli e capacità differenziate ma necessariamente da integrarsi. Un altro aspetto dell'inte-

grazione è legato, all'interno delle specializzazioni, alle crescenti sovrapposizioni di attività tra l'area diagnostica, la medica, la diagnostica interventistica, la chirurgia tradizionale. Uno strumento proposto è stato il Dipartimento, anche se una sua vera realizzazione è di là da venire; tra le finalità da perseguire vi è la promozione del coordinamento clinico per il miglioramento dell'efficacia delle cure, l'utilizzo integrato e ottimale di tutte le risorse assegnate per il raggiungimento dell'efficienza, l'attivazione della funzione di clinical governance utile al miglioramento continuo della qualità, per mantenere standard di cura elevati e per perseguire l'eccellenza nell'assistenza sanitaria.

Ciò che sta avvenendo e che stiamo cercando di superare è il modello dell'ospedale progettato e organizzato attorno al "sapere", basato sullo sviluppo delle unità specialistiche e con la frammentazione dei saperi. Quando la dimensione economica è diventata critica e la necessità di integrazione tra i saperi sempre più impellente, il bisogno di organizzare l'ospedale attorno al sapere specialistico ha perso di centralità. Questo non significa una sua negazione, in quanto aspetto comunque importante e irrinunciabile, ma si è avviata una transizione verso un ospedale maggiormente organizzato attorno al paziente, anche alla luce dello sviluppo epidemiologico e demografico della popolazione ospedaliera e della sua sensibilità.

L'obiettivo è quello di ripensare l'organizzazione dei reparti di assistenza in modo tale da dare risposte più efficaci e mirate per la tipologia di paziente e dei suoi bisogni. Da qui l'ospedale per intensità di cura. Questo passaggio è a mio avviso un po' più ampio rispetto alla visione di una ristrutturazione ospedaliera. Dovrà passare anche attraverso una riorganizzazione più estesa del sistema d'offerta di servizi, cosa che peraltro si sta già facendo diffusamente magari non ancora a livello percettibile o percepito. Quindi la proposta di queste nuove soluzioni organizzative è sostanzialmente un modello strutturato per bisogni. Questo credo sia l'elemento importante; poi, che i bisogni siano prevalentemente clinici, assistenziali o di processo, possiamo discuterne, ma sicuramente un ospedale strutturato per bisogni e non per organi o apparati, frutto comunque della nostra efficace tradizione. In quest'ottica la

riorganizzazione degli ospedali (architettonica o funzionale che sia) si basa sull'individuazione di cinque aree:

- l'area di accesso e contatto con il territorio;
- l'area delle urgenze, costituita dal pronto soccorso dotato di un blocco operatorio a sé stante (se possibile);
- l'area dei servizi diagnostici;
- l'area dell'ospedale diurno, comprensiva di poliambulatori e di spazi dedicati al day-hospital;
- l'area della degenza e della terapia, strutturata in relazione a gradualità e intensità delle cure (ricovero breve, ordinario LS-HI, semi-intensivo e intensivo). E qui sta il contributo di oggi: in relazione alla dimensione e complessità della struttura ospedaliera, quest'ultima area (per intensità delle cure) potrà e non necessariamente dovrà trovare applicazione all'interno di più dipartimenti o complessivamente per l'intera struttura ospedaliera.

Sottolineo sempre, a questo punto, che ciò che ci viene proposto e di cui stiamo discutendo è un modello teorico che deve invece essere calato, realizzato, attuato nell'attività di tutti i giorni del nostro ospedale. Quello che conta è decidere e render chiaro a tutti lo scopo dell'intervento, i perché alla base del cambiamento che vogliamo introdurre, gli strumenti o le azioni che vogliamo adottare ed evidenziare già da subito, i momenti di discontinuità o criticità, al fine di affrontarli invece che farsi travolgere da essi. La storia degli ospedali negli ultimi decenni ci aiuta in questo, ma nel momento in cui il modello dovesse presentare difficoltà o inadeguatezze, soprattutto nella risposta al paziente (perché è il paziente che poniamo al centro), siamo pronti a cambiare e a rimetterci immediatamente in discussione.

A questo punto... perché? In parte è già stato specificato, rispetto al cambiamento epidemiologico e all'evoluzione del bisogno di cure, con la gestione del paziente "fragile" (cronico, frequent-user, a forte necessità di integrazione H-T), del paziente complesso in fase acuta, ma non da terapia intensiva ("letto rosso"), del paziente post-chirurgico con necessità di tutor medico (ortogeriatrics) o maggior monitoraggio/assistenza, del paziente anziano con probabile dipendenza (non autosufficienza), quadro

clinico compromesso, bassa consapevolezza, difficile contesto sociale. Ma anche le nuove tecniche chirurgiche e gestione post-operatoria con velocizzazione dei recuperi (Day-surgery freestanding, week surgery), la chirurgia mininvasiva/robotizzata. Le crescenti sovrapposizioni/incroci di “territorio” tra discipline (medicina-chirurgia-diagnostica interventistica, ambulatori multidisciplinari, Day-service o week-hospital medico integrato) e non da ultimo l'efficienza produttiva con la capacità dell'allocazione dedicata ma flessibile delle piattaforme produttive (posto letto, sala operatoria, letto di TI, ambulatorio ecc., posti letto pool/polmone, slot di sala operatoria open/jolly ecc.), salvo comunque garantire sempre l'urgenza e specifiche necessità di natura tecnologica.

Per arrivare dove? Con quali vantaggi e opportunità? Penso che gli elementi centrali su cui si basa il cambiamento che ci è richiesto siano l'appropriatezza clinica e l'appropriatezza organizzativa, dove per appropriatezza clinica intendiamo la capacità di fornire l'assistenza più efficace, date le caratteristiche e le aspettative di un determinato paziente, e per appropriatezza organizzativa si intende la capacità di utilizzare il livello assistenziale più idoneo all'erogazione delle prestazioni, contribuendo quindi a gestire e a ottimizzare i costi fissi (personale, tecnologie, spazi e dotazioni) e quelli variabili (derivanti dai comportamenti - distribuzione e contenuti “anomali” dei processi di cura). Tutto questo per permettere e ricercare nuovi “spazi” per lo sviluppo di know-how, economie di scala, economie di scopo (sinergie da multidisciplinarietà nella produzione).

E le istituzioni attraverso la produzione normativa hanno recepito e interpretato tali spinte innovative? Il Piano Sanitario Nazionale 2006/2008 vede un SSN caratterizzato da “percorsi assistenziali complessi a diverso grado di protezione e intensità di cura partendo da una valutazione multiprofessionale e multidisciplinare del bisogno”, introducendo il tema della necessaria collaborazione tra i professionisti. La Regione Toscana nel 2005 emana la Legge Regionale n. 40 che disciplina il Servizio Sanitario Regionale strutturando le attività ospedaliere secondo modalità assistenziali graduate per intensità di cure, indicando alcuni primi elementi di definizione del termine come

la durata della degenza e il regime di ricovero, nell'intento di superare gradualmente l'articolazione per reparti differenziati secondo la disciplina specialistica. Il Piano Socio-Sanitario della Regione Lombardia 2007/2009 pone l'attenzione sull'appropriatezza dei ricoveri e delle attività. Il termine intensità di cura si ritrova riferito esplicitamente all'assistenza infermieristica, che deve essere garantita e ha come unità di misura di questa assistenza “il minuto paziente giorno”.

Per quanto riguarda il concetto di intensità di cura, Alesani (2006) indica tre elementi in base ai quali è possibile classificare e destinare i pazienti nelle diverse aree a bassa, media e alta intensità: la tipologia di ricovero (chirurgico, medico, pediatrico), la durata della degenza (diurna, breve, one day surgery, week surgery, long stay > 5 die), la graduazione della complessità. Quest'ultima potrebbe delinarsi in: ricovero sociale in una situazione di bassa intensità di cura quando una degenza si protrae non solo per motivazioni di tipo prettamente clinico, ma per necessità di tipo sociale; ricovero ordinario breve o lungo corrispondente ad una media intensità di cura; ricovero High Care in una situazione di alta intensità di cura che diventa il livello di cura richiesto dal caso conseguente a una valutazione di instabilità clinica (associata ad alterazioni dei parametri vitali) e di complessità assistenziale (medica ed infermieristica). A questo punto si pone il problema di come valutare l'instabilità clinica e come misurare la complessità assistenziale. Gli infermieri italiani in questi ultimi anni hanno guardato a sistemi internazionali per definire sia il lavoro assistenziale sia la qualità e la quantità di risorse necessarie per dare una risposta ai bisogni dei pazienti; oggi, in Italia, vi sono almeno tre metodi: I.C.A. (Indici di Complessità Assistenziale), S.I.P.I. (Sistema Informativo della Performance Infermieristica) e M.A.P. (Metodo Assistenziale Professionalizzante). Il percorso intrapreso ha fatto vedere che la determinazione quali-quantitativa delle risorse può essere fatta superando la logica del minutaggio e la logica giuridica-legislativa, e pesando invece il reale lavoro assistenziale e la pertinenza della prestazione. La valutazione quali-quantitativa dell'équipe assistenziale, in situazioni anche di scarsità di risorse, porta a non pensare più alle équipe monopros-

fessionali (non ne abbiamo più la possibilità) e a porre l'appropriatezza delle prestazioni (appropriatezza organizzativa) come indispensabile obiettivo da raggiungere.

Per sintetizzare, ma rendere quindi più concreto il concetto da perseguire, per intensità di cura intendiamo instabilità clinica accompagnata da complessità assistenziale. A qualsiasi livello di intensità di cura ci sono complessità assistenziali diverse. Sono due elementi distinti ed è possibile affermare che a medesime specialità cliniche corrispondono differenti profili di complessità infermieristica. Non esiste, quindi, una relazione diretta tra la specialità medico-chirurgica e il profilo di complessità dell'assistenza infermieristica; inoltre la distribuzione dei profili di complessità è equamente rappresentata nei tre livelli di intensità di cura. Il fine è trovare soluzioni organizzative in grado di rispondere ad un'intensità diversificata (molto più complessa nel profilo clinico), data, da un lato, da pazienti sempre più anziani e da una richiesta crescente di maggior monitoraggio-controllo per gradi di instabilità clinica molto elevata, e dall'altro lato, dal fatto che gli stessi pazienti contemporaneamente (vista l'anzianità e le problematiche personali) sono anche molto più complessi sotto il profilo assistenziale. Serve, quindi, una riprogettazione dell'organizzazione ospedaliera (intensità di cura), che si deve appoggiare su due principi fondanti nuovi: l'instabilità clinica e la complessità assistenziale. Come il fatto che a muoversi siano medici e tecnologie piuttosto che i pazienti. Quindi cominciamo oggi a ragionare nel concreto su come si può migliorare un modello di organizzazione ospedaliera che ha funzionato per decenni; nel farlo possiamo ispirarci ad alcuni ospedali importanti, come il New Karolinska Hospital di Stoccolma, l'Erasmus Medical Center di Rotterdam, diversi ospedali anglosassoni. Altro aspetto da sottolineare è che non c'è un modello o una soluzione unica ma invece un nuovo ragionamento con un obiettivo da raggiungere e con la possibilità di realizzarlo e adattarlo alle singole realtà ospedaliere locali.

Nell'ospedale per intensità di cura ci sono aree logistiche comuni su cui insistono le diverse componenti cliniche assistenziali. Alcune di queste aree logistiche, soprattutto le aree di

degenza, sono ripensate in funzione della complessità assistenziale o dell'intensità di cura intesa come mix di queste due cose o prevalentemente come instabilità clinica. Diverse sono le spinte in questa direzione, come quella epidemiologica, di efficienza produttiva, di sovrapposizione fra le discipline, ma in particolare l'evoluzione del paziente e delle tecniche e tecnologie. L'anzianità si porta dietro un paziente definito fragile, multicronico, frequent user. Una tipologia di pazienti con diversi accessi all'anno, con diversi problemi clinici legati anche alla cronicità, con complessità assistenziale e non necessariamente instabile dal punto di vista clinico, ma a volte anche molto instabile dal punto di vista clinico; pazienti che pongono difficili problemi di integrazione tra ospedale e territorio e di gestione delle dimissioni. Pazienti che talvolta occupano impropriamente posti di terapia intensiva e che invece necessitano di essere sorvegliati, monitorati, trattati in un reparto che definiremmo di High Care o di high dependency; pazienti post-chirurgici che hanno bisogno di una sorveglianza prevalentemente di tipo medica, quale il paziente ortogeriatrico o peri chirurgico.

A questo punto qual è il modello di ospedale per livelli di intensità e quali sono le scelte organizzative alla base? La risposta a questa domanda non è certo, come qualcuno ci vuol far credere, una "rivoluzione copernicana", ma il naturale sviluppo di un modello ospedaliero ben consolidato e che, a mio parere, è pronto alla nuova spinta evolutiva (caratteristica di tutti i progressi scientifici tipici del mondo sanitario). Molta strada è già stata fatta con le funzioni di piattaforma ambulatoriale, del day service che potrebbe essere realizzato attorno alla piattaforma ambulatoriale o comunque dentro un'area specifica dell'ospedale; seguono la day surgery, il day hospital; e sin qui niente di nuovo; le novità cominciano ad emergere quando si parla di week hospital e week surgery, caratterizzate da una degenza aperta dal lunedì al venerdì con ricoveri massimo di cinque giorni che comporta un'importante modifica organizzativa delle sale operatorie e dei relativi programmi operatori al fine di poter prevedere degenze di due, tre, quattro giorni, e quindi programmare correttamente l'utilizzo dei posti letto e ottimizzare la loro occupazione per evitare poi i trasferimenti nei fine

settimana. Il driver del modello week hospital è quello di chiudere una parte dell'ospedale il sabato e la domenica perché questo ottimizza l'utilizzo delle risorse e innesca l'effetto positivo di costringere l'ospedale a ripensare il proprio modo di programmare e di lavorare. Poi c'è il ricovero ordinario, che nei nostri ospedali per acuti rappresenta, almeno numericamente, la più grande modalità di offerta sanitaria; è dentro l'area del ricovero ordinario che dovremo ragionare su reparti multispecialistici, magari organizzati su base dipartimentale, ed è dentro quest'area che, soprattutto, bisogna ragionare su come eventualmente differenziare aree di degenza in funzione della complessità assistenziale; è qui che si inserisce un'altra novità importante che è quella dell'High Care, aree multispecialistiche a maggior sorveglianza infermieristica, con posti letto monitorati o dove mettere il paziente tendenzialmente post-chirurgico o medico ad alta instabilità, che però non richiede un livello di terapia intensiva o subintensiva, ma che necessita di un'attenzione particolare perché a rischio di aggravamento rapido. Poi ci sono le terapie intensive e subintensive gestite, come tutti noi ben conosciamo, dai rianimatori e da équipes infermieristiche specialistiche e dedicate. Perché creare l'High Care? Perché, ovviamente, risponde a un bisogno del paziente, ma soprattutto a un bisogno di organizzare le risorse tra ricovero ordinario e area High Care dove l'apporto delle risorse da un punto di vista numerico è diverso. Infine, negli ospedali stanno emergendo due ulteriori aree che sono quella del cosiddetto "paziente fragile", un'area medica dedicata ai pazienti che hanno bisogno soprattutto di una forte integrazione con il territorio in fase di dimissione, anche perché multicronici, e del "post-acuzie", dove trasferire rapidamente pazienti che hanno esaurito la fase più acuta e che vanno verso una dimissione non troppo complessa.

A questo punto va sfatata l'obiezione di molti e data una risposta ferma e chiara alla preoccupazione che in tutto questo spariscano le specialità. Le specialità continuano ad esserci perché dentro la loro essenza sta la risposta al bisogno sanitario del singolo paziente e quindi non potrebbe essere diversamente; certo potranno e dovranno operare trasversalmente, ma continueranno ad avere risorse spe-

cifiche allocate; ma anche questa è la naturale evoluzione della medicina moderna, che vede nell'integrazione e nella multidisciplinarietà due elementi irrinunciabili per una risposta efficace e appropriata alla domanda di salute dei nostri pazienti. Alcune aree del ricovero ordinario continuano ad essere etichettate per ambito specialistico oppure vengono caratterizzate su base dipartimentale (cardiotoracovascolare, neuroscienze ecc.), con l'obiettivo dell'integrazione di alcune specialità. In ogni caso, l'assegnazione dei posti letto non viene meno. L'obiettivo non è certo smontare l'ospedale e dimenticarsi che abbiamo bisogno di "reparti" dedicati ad aree specialistiche, ma introdurre flessibilità con alcune aree di posto letto cosiddetto "polmone" e con alcuni reparti ripensati in relazione ad instabilità e complessità assistenziale del paziente. L'ospedale si dà regole certe in base alle quali il posto letto è pre-allocato a una specialità, ma ci sono anche regole e procedure che aiutano a gestire le situazioni contingenti di carico di lavoro straordinario per questioni di picco di domanda o per scelta strategica, onde poter evitare le barelle in corridoio, la requisizione dei posti letto dalle Direzioni Sanitarie, gli appoggi temporanei che, se sono gestiti sulla conoscenza e sull'amicizia personale, funzionano bene, altrimenti non altrettanto bene.

Tutto questo ha ricadute operative che devono essere affrontate singolarmente affinché il modello possa provare a prendere corpo. Alcune sono già state citate, come gli ambulatori e le aree di degenza multispecialistiche, un funzionamento organizzato in base ai processi di cura (pianificazione), una forte programmazione delle attività (centralizzazione) e trasparenza delle liste d'attesa, un approccio funzionale-strutturale, un'integrazione dei percorsi per la continuità assistenziale; altre, invece, sono da approfondire, come la pianificazione di spazi e risorse per la gestione di urgenza ed elezione, la delega nella gestione della flessibilità allocativa di risorse critiche (PL; PL pool; PL polmone; sale operatorie; sedute operatorie jolly; ambulatori), la realizzazione unica e centralizzata delle liste d'attesa (ricoveri-ambulatori), i criteri per la gestione delle liste di attesa per domanda e gravità (indirizzi strategici e programmatori), con la programmazione del ricovero da parte dello specialista attraverso

una valutazione professionale per garantire l'appropriatezza clinica e organizzativa. In tutto questo percorso si intravedono anche importanti momenti di discontinuità che devono richiedere una preliminare chiarezza nello scopo e nel coinvolgimento delle giuste competenze professionali interessate e una costante tensione al lavoro in équipe per poter raggiungere insieme l'obiettivo comune. Alcuni esempi ben noti sono: l'organizzazione e la gestione assistenziale della degenza multispecialistica di competenza delle unità infermieristiche, che forniscono un servizio alle unità operative mediche seguendone le direttive tecniche; l'infermiere case manager nelle aree multispecialistiche; la piena responsabilità e autonomia tecnico-professionale del direttore di SC delle Unità operative mediche su tutta l'attività clinica e di consultant che svolge con la propria équipe sulle risorse allocate dall'ospedale, con una forte richiesta di favorire il lavoro in team, ma non ricevendo in dotazione esclusiva un settore di degenza; la scomparsa nelle aree multispecialistiche del binomio "primario-capo sala"; la creazione e la condivisione dei criteri di ingresso e uscita nell'High Care; l'introduzione o la rivalutazione della figura del tutor medico; l'impossibilità a rinunciare ad un percorso di progressiva implementazione della cartella clinica informatizzata.

Nella logica della "costruzione" del nuovo ospedale dev'essere chiaro che la base della legittimazione non sarà la grandezza che uno ha del reparto ma la sua competenza distintiva e la tecnologia che sa usare. Chi ha i "numeri", le tecnologie e le competenze per dimostrare che sa lavorare avrà sempre le risorse. Quello che chiede l'ospedale, sotto questa prospettiva, è quel minimo di flessibilità che aiuta a gestire le situazioni straordinarie, i picchi durante l'an-

no, il cambiamento della domanda della popolazione, alcune variazioni determinate da scelte strategiche di rimodulazione delle attività. Tutti aggiustamenti che non vanno di fatto ad incidere oltre una certa misura sulla normale attività delle specialità.

La riflessione finale dovrebbe focalizzarsi su come quindi far co-evolvere l'organizzazione dell'ospedale rispetto ai cambiamenti che abbiamo visto e che tuttora sono in corso nell'epidemiologia-demografia del paziente ospedaliero e nelle tecniche di intervento che permettono oggi di fare ulteriori e diverse scelte dal punto di vista organizzativo. Il cambiamento che chiediamo, ma che ci viene anche chiesto dal contesto in cui noi operiamo, è un cambiamento da introdurre nell'organizzazione dell'ospedale passo dopo passo, lento ma continuo e costante nel tempo. Abbiamo anche affermato che non esiste un modello predefinito che va bene per tutti, ma che ognuno deve cercare d'individuare il "modus operandi" che va bene per i propri malati, per i propri professionisti, per la propria realtà. Facciamo tutto questo per i nostri pazienti e perché siamo convinti che la proposta di queste nuove soluzioni organizzative sia sostanzialmente un modello organizzativo strutturato per bisogni e non solo per organi o per apparati, frutto della tradizione che ben conosciamo. Il fatto che oggi siamo qui a discutere, come già mi è successo in altre occasioni, è certamente un buon punto di partenza, il punto giusto di partenza perché qualsiasi soluzione presentata, discussa o poi proposta nell'organizzazione deve essere costruita con chi tutti i giorni ha a che fare con i bisogni del paziente e quindi sa quali sono i modi, le procedure e i processi che possono reggere l'urto della realtà rispetto ai principi teorici.

LA CARDIOLOGIA NELL'OSPEDALE PER INTENSITÀ DI CURA: PERCHÉ CAMBIARE I PRESUPPOSTI E LE ESPERIENZE ESISTENTI; I DUBBI E I RISCHI

Alessandro Boccanelli

Dipartimento per le Malattie dell'Apparato Cardiocircolatorio, 1ª Divisione di Cardiologia, Azienda Ospedaliera, Ospedale San Giovanni-Addolorata, Roma

Ogni sistema sanitario deve organizzarsi in modo da garantire al cittadino cure efficaci, equità e facilità di accesso, sicurezza nell'erogazione delle cure, umanità e supporto organizzativo al malato, con adeguata connessione tra aspetto sanitario e sociale. Questo deve essere ottenuto con una organizzazione economicamente sostenibile.

L'assistenza ospedaliera, per l'elevato rapporto numerico necessario tra personale di assistenza e persone assistite e per l'impiego di tecnologie e trattamenti sempre più costosi, necessita di una programmazione rigorosa ed efficiente, tale comunque da non interferire negativamente con gli aspetti elencati sopra, che definiscono la qualità delle cure.

Poiché il costo maggiore degli Ospedali è costituito dal personale, si è alla ricerca di soluzioni organizzative che mettano insieme situazioni cliniche affini per poter impiegare in modo flessibile il personale stesso, con conseguente risparmio di risorse che si ottiene nell'evitare duplicazioni di strutture che si somigliano. Questo comporta una reingegnerizzazione della struttura ospedaliera che risponda a criteri di "affinità" di problemi per poter accorpare per quanto è possibile situazioni cliniche che in qualche modo si somiglino e che condividano alcune tecnologie di cui il personale di assistenza diviene esperto e intercambiabile, *indipendentemente* dal tipo di organo o apparato interessato dalla malattia.

È su questo concetto di "affinità" che si gioca l'organizzazione futura dell'Ospedale.

L'affinità può essere per:

- grado di intensità delle cure necessarie (affinità tecnologico-strumentale);
- affinità per malattia di organo o apparato (affinità clinica);
- affinità clinica e tecnologico-strumentali (forme di sintesi).

Il *modello tecnologico-strumentale* sembra essere il più "moderno": si individua un'area di

cura intensiva per l'acuto (indipendentemente dal tipo di acuzie), un'area medica e un'area chirurgica e un'area riabilitativa. A questo si affianca una serie di attività "deospedalizzanti" come i day hospital, i day surgery, i day service e gli ambulatori. Dal punto di vista architettonico, questo è perfetto, si presta alla realizzazione di blocchi e percorsi e questo, dal punto di vista di chi programma, è attraente, anche perché si intravede la possibilità di più efficiente utilizzazione del personale e delle macchine. Qual è il limite principale di un modello di questo genere? L'interesse del cittadino malato.

Esemplifichiamo. Il cittadino viene colto da un infarto, va al Pronto Soccorso e viene ricoverato in area intensiva, gestita da una figura ancora in fieri "l'intensivista", generalmente di estrazione anestesilogico-rianimatoria. Dalla stessa figura verrebbe assistito qualora il cittadino avesse un coma diabetico o un ictus, con ricorso allo specialista cardiologo o internista o neurologo, in qualità di "consulente" e non di "gestore".

Sopravvissuto alla fase acuta dell'infarto, il paziente viene inviato in "area medica": letti comuni all'interno di un'area che condivide il personale infermieristico, non targati per specialità e di nuovo appare il cardiologo come "consulente". Se si decide che il paziente debba andare in riabilitazione, questa sarà un'area riabilitativa generale, coordinata da un fisiatra, che di nuovo avrà il suo "consulente" cardiologo. Qualora il paziente abbia avuto necessità di praticare una coronarografia, questa sarà stata praticata in un settore di diagnostica per immagini di cui fa parte anche l'imaging coronarico. Nel percorso di questo paziente abbiamo realizzato alcuni risparmi: i sistemi di monitoraggio nella fase acuta sono in parte comuni con altri problemi, gli infermieri sono condivisi con altre specialità, i tecnici di radiologia sono intercambiabili e non dedicati alla sola coronarografia. Riteniamo che il cittadino pa-

ziente, in un sistema così organizzato, sia curato in modo efficace e umano?

1. non viene valutata tanto la sua malattia, quanto *la fase* della sua malattia per deciderne la collocazione;
2. i gestori della sua malattia sono abituati a pensare a risolvere la parte di malattia di loro competenza, *indipendentemente* dal prima e dal dopo, rassicurati, per la loro fetta di gestione, da un consulente;
3. anche qualora si identifichi un "tutor" del paziente, è praticamente impossibile che questa figura riesca a garantire la continuità dell'assistenza in un sistema polispecialistico e frazionato in origine non sulla base della competenza di disciplina ma sul livello di acuzie della malattia.

Il sistema pertanto non ruota intorno al problema del cittadino per risolverglielo, ma è il cittadino che ruota intorno ad un sistema il cui centro vuole essere l'efficienza.

Esaminiamo invece il *percorso per affinità clinica*, che è quello più tradizionale, che rispetta la specialità di organo e apparato. È il sistema che prevede un percorso del paziente all'interno della disciplina che cura la sua malattia, fornendo soluzioni differenziate secondo la fase della malattia, ma gestite dallo specialista che sa disegnare il percorso del paziente. Proviamo a fare l'esempio dell'infartuato.

Il paziente entra in Unità Coronarica, viene assistito da cardiologi e infermieri specializzati in questo tipo di attività, esegue una coronarografia ed eventualmente un'angioplastica in una sala contigua all'Unità Coronarica. Risolta la fase acuta, viene spostato nella terapia sub-intensiva cardiologica, dove viene aggiustata la terapia e seguita questa fase ancora delicata, si formula un programma di cura e prevenzione cardiovascolare alla dimissione, che viene seguito in riabilitazione cardiovascolare e poi in raccordo con l'organizzazione del territorio. Questo tipo di organizzazione è attuabile all'interno dello stesso Ospedale o in una rete integrata di servizi interospedaliera, che configura comunque una organizzazione in Dipartimento d'organo (intramurale, intra-extramurale, misto universitario-ospedaliero, ecc.).

L'organizzazione dipartimentale si adatta a tutte le esigenze di ordine geografico-amministrativo, purché sia fatta salva la gradualità e continuità delle cure all'interno della disciplina.

Questo sistema è sicuramente favorevole al cittadino, ma può essere a rischio di inefficienza. L'inefficienza può nascere dalla "proprietarizzazione" tradizionale dei posti letto, della "dedizione" specialistica del personale infermieristico, dalla duplicazione di tecnologie utilizzabili in settori diversi (respiratori – angiografi – strumenti di monitoraggio – laboratorio). La passata rigidità di questo sistema portava alla strutturazione dei "padiglioni" (cardiologico, urologico, neurologico, e così via) con tipologie di Ospedali ormai non più proponibili.

Ecco di nuovo che l'architettura si adatta ad una concezione della cura e che nuovi concetti di cura creano nuove architetture. Il rischio è che si creino delle architetture "ideologiche", all'interno delle quali è poi difficile ritrovare l'aspetto di umanizzazione, ma soprattutto di efficacia in termini di risultato delle cure.

Le malattie cardiovascolari sono la prima causa di morte nel mondo occidentale, ma sono anche quelle in cui il contrasto medico ha dato le maggiori soddisfazioni in termini di aumento dell'attesa di vita e riduzione di morbilità e mortalità. Questo risultato è dovuto in parte alla prevenzione e in parte alle cure migliori erogate all'interno della Cardiologia. La Medicina cambia, evolve la tecnologia, evolve l'approccio (spesso troppo poco clinico) al malato. Io credo che siano possibili dei correttivi in senso di maggiore efficienza senza mettere a rischio i risultati ottimi fin qui raggiunti. Dobbiamo ipotizzare un modello di cura che coniughi la clinica (intesa come comprensione e gestione unitaria del malato e del suo problema), la tecnologia, il risparmio di risorse con migliore utilizzazione degli uomini e delle macchine.

Le soluzioni sono possibili e sono a portata di mano, per esempio collocando in aree limitrofe attività affini (si pensi alla Rianimazione e Unità Coronarica, alla diagnostica cardiologica generale con quella cardiovascolare, alla Cardiologia Riabilitativa accanto alla Fisiatria), senza che per questo si snaturi la continuità legata alla competenza specialistica, che rischia di venire mortificata da concezioni ideologiche. Sono da temere le teorie non verificate e applicate perché attraenti. Ogni sperimentazione gestionale deve considerarsi tale.

Il tema è di tale enorme importanza che giustifica un ampio dibattito fra tutti gli attori che ruotano intorno al problema della organizzazione sanitaria.

IL PAZIENTE AL CENTRO DEL PERCORSO DI CURA: CHI SARÀ IL PLAYMAKER? TUTOR VS CASE MANAGER

Edoardo Manzoni

Direttore Generale Istituto Palazzolo Bergamo

Docente di Storia e filosofia dell'assistenza infermieristica, Università degli Studi di Milano Bicocca

Se si interrogano i professionisti sanitari sul maggior cambiamento intervenuto nel loro esercizio professionale negli ultimi anni, risponderanno che sono cambiati i pazienti. In effetti si va celebrando una rivoluzione nello storico e consolidato rapporto tra curante e curato. In un paese in cui le prime cause di morte sono malattie ad andamento cronico-degenerativo, postulare la centralità della persona significa ammettere e progettare una titolarità della persona presa in carico nel processo di cura e di assistenza.

Questa titolarità definisce un nuovo modo di essere medico ed essere infermiere sul quale è opportuno interrogarsi.

Ogni tempo – ed ancor oggi – ha avuto bisogno di raccontarsi attraverso un modo di essere; questa ricerca, nel mondo latino, viene definita *societas*. In questo succedersi dei tempi, e delle *societas*, deve essere letto l'ospedale quale specchio di un modo di pensare, di vivere, di curare, di assistere, di credere, di nascere e di morire.

Ogni epoca storica ha ereditato e costruito una propria idea di ospedale.

L'ospedale è un'idea – un concetto – prima di essere una struttura.

A noi stessi è stata consegnata una concezione dell'ospedale e, in questi anni, andiamo costruendo una nuova identità ospedaliera.

In Italia, il fenomeno assume particolare rilevanza poiché il nostro Stato è conosciuto nel mondo come il paese degli ospedali; nel 1990 erano censiti dal Ministero della Sanità 4.610 ospedali¹.

Mi pare che il concetto di ospedale abbia avuto notevole accelerazione nel suo processo di cambiamento. L'ospedale è più cambiato negli ultimi quindici anni² di quanto potesse essersi modificato nell'evoluzione dei secoli precedenti.

Il mutamento dei luoghi di cura è stato radi-

cale, assoluto e irreversibile: da *hospitale* a *week hospital*. In tal senso proviamo ad affrontare alcune sopravvivenze e rotture per non perdere le radici antiche e trovare un senso di futuro.

L'ospedale è oggi altra cosa rispetto alle origini.

In verità, il cambiamento di una identità giuridico-formale non sempre riesce a trascinare con sé il cambiamento di identità culturale. È noto che i comportamenti culturali, ovvero i modi di essere, seguono a stento la cronologia preferendo invece percorsi evolutivi propri e misteriosi; certamente più lenti.

In altri termini, cambia il concetto di ospedale ma coloro che lo “vivono” fanno molta fatica a ritrovarvi un luogo di identità personale, professionale e sociale.

L'ospedale nella storia

L'ospedale, o più propriamente i luoghi della cura, sono stati ampiamente studiati in campo storico e la bibliografia del settore è molto ampia.

Nel perseguire il nostro obiettivo, limitiamoci ad alcuni richiami, necessariamente brevi e forse, a tratti, superficiali.

Propongo tre icone storiche, tre fotografie di tre modalità diverse di vivere e pensare l'istituzione qui oggetto di interesse: l'ospedale medievale; l'ospedale rinascimentale; l'ospedale ottocentesco.

L'ospedale, del mondo latino ed occidentale, nasce attorno al VI secolo dopo la cristianità, soprattutto ad opera della fiorente tradizione monastica benedettina. Già il decadente mondo romano, soprattutto a seguito di celebri conversioni alla nuova religione, aveva consegnato interessanti esempi di accoglienza di poveri, mendicanti, rifiutati.

L'ospedale nasce sulle vie di passaggio e di

pellegrinaggio, essenzialmente come rifugio e ricovero³. Come lascia trasparire la folta letteratura, i capisaldi su cui poggia la sua ragion d'essere sono la *charitas*, la *pietas*, la *hospitalitas*.

In questi atteggiamenti si rivela infatti l'essenza della rivoluzione sostenuta dai cristiani: l'amore di Dio che si riversa nel mistero dell'Incarnazione. Un Dio incarnato da ricercarsi nei poveri e negli ultimi.

Al di là della portata religiosa, questo elemento è importante poiché rimarrà, nei secoli, come variabile fissa di senso e come quadro teorico di riferimento immutabile per gran parte degli atteggiamenti *hospitalieri*.

L'ospedale non nasce come luogo di salute ma come luogo di vita. In essi si è accolti, rificollati, benedetti, curati⁴. Solo con il tempo si costituirà una tradizione che affermerà l'uso delle erbe per medicare i piedi stanchi e feriti, per alleviare il dolore delle donne che partoriscono, per accompagnare i morenti.

Questi *hospitali* dell'alto medioevo, quasi tutti nei pressi di monasteri o gestiti da ordini diaconali, accolgono diverse categorie di persone. Donne e uomini che si avventurano nei grandi pellegrinaggi medievali; vecchi abbandonati, infanti esposti, persone deformi e disgraziate, affamati e abietti. Se vogliamo tutto racchiudere in una sola tipologia, generica quanto efficace, possiamo dire che l'*hospitalitas* nasce per i poveri⁵.

Non temendo di forzare la mano, possiamo sostenere come l'*hospitalitas* nasca per l'assistenza (stare-vicino). È questa la sua identità.

Con il procedere del tempo cambiano i soggetti che aprono e gestiscono gli ospedali ma non cambia il ritmo di vita interno ad essi. Agli ordini monastici si affiancano – a volte in modo cruento – le sedi ecclesiastiche, i comuni, i poteri laici, i signori che regnano e, più tardi, le istituzioni caritative⁶.

Comincia, in modo disomogeneo, a farsi largo negli ospedali una duplice tendenza. Da una parte un desiderio di controllo di tutte le iniziative di *hospitalitas* ad interesse degli ordinari diocesani che sfocerà in un sistema di complessi e sofisticati “disciplinari” religiosi e nelle famose risoluzioni del Concilio di Trento⁷.

Dall'altra parte una introduzione, lenta e molto disarticolata, della medicina, delle arti

medicali e, talvolta – con estremo sospetto – delle arti cerusiche.

Tuttavia, per il nostro interesse, l'*hospitalitas* non cambia. In esso si nasce, si vive e si muore. In esso si esercitano le professioni ed il mestiere più antico del mondo. In esso alcuni uomini e donne, da sempre vissuti in loco, diventano aiutanti e pseudo infermieri. In esso è pericoloso stare, sia per la gente poco raccomandabile che li frequenta, sia per le terribili condizioni igieniche in cui versano⁸.

L'ospedale è ancora luogo di ricovero e poco luogo di salute, così come oggi inteso.

Non mancano tuttavia fulgidi esempi in tal senso. Alla fine del quattrocento vi sono grandi ospedali già molto efficaci ed efficienti, diremmo oggi.

Grazie alle influenze arabe su di una medicina che va emancipandosi dalla teologia e grazie alla nascita delle università, alcuni ospedali divengono antesignani luoghi di cura delle malattie.

L'assistenza esercitata in questi ospedali che si avviano a compiere quasi mille anni di vita, non ha caratteristiche particolari. Essa è vera e propria assistenza culturale. È uno stare vicino simile a quello di una casa e fatto da persone per lo più poco dotate e poco adatte ad altri servizi⁹. Queste persone, vera e propria manovalanza, sono dirette da religiosi, matrone, priori, funzionari statali, nobildonne; in essi, e solo in essi, permane la coscienza e la volontà dell'assistenza.

La maggior parte di questi uomini e donne non hanno alcuna identità specifica. È solo una identità di luogo legata ad un tetto, un fuoco¹⁰, ad un piatto di cibo. È proprio il cibo, ad esempio, ad essere l'unica remunerazione per il personale ospedaliero fino al XIX secolo. Il fenomeno identitario di coloro che dirigono questa massa di manodopera è invece fulgido e chiaro. Esso muove dal senso di *pietas* cristiana già descritto, trovandovi motivazione di partenza e soddisfazione di fine. Spesso questa *élite* che dirige l'ospedale è anche la patrocinatrice dell'ospedale stesso; da essa è stato costruito, sovvenzionato, diretto. L'identità tra ospedale e *signore/i dell'hospitalitas* si fonde e si confonde.

Il vero cambiamento “curativo” avviene in larga parte nel XVI secolo, all'inizio dell'età moderna.

Il lettore potrà spesso riconoscere per il maggior ospedale della propria città le radici in questo periodo. Nasce l'ospedale moderno. Questa nuova aurora non porta a morte i precedenti ospedali che continuano a proliferare e a vivere secondo le proprie consuetudini¹¹.

A cavallo tra cinquecento e seicento nasce l'ospedale rinascimentale. Nascono i letti singoli, le crociere, i primi rudimentali concetti di separazione delle persone, l'ingresso dei chirurghi, la comparsa dei medici in modo stabile.

È questo il modello di ospedale che migrerà verso il mondo anglosassone e verso il nuovo mondo statunitense¹².

Nasce, in questi ospedali, un nuovo soggetto: il malato. Il malato povero, si intende. Chi può permetterselo se ne starà ben alla larga dagli ospedali almeno per altri due secoli.

L'ospedale comincia a configurarsi per il malato, ma non ancora per la malattia.

Nelle società della bassa Europa, grande contributo all'evoluzione del concetto di ospedale viene dai tre grandi riformatori dell'assistenza e veri fautori della nascita dell'assistenza infermieristica: Giovanni di Dio (1495-1550), Camillo de' Lellis (1550-1614) e, più tardi, Vincenzo de' Paoli (1581-1660).

Alla fine del 1600 i Fatebenefratelli, fondati dallo spagnolo Giovanni di Dio, possiederanno in Europa ben 232 ospedali; essi verranno chiamati da molte amministrazioni ospedaliere per le loro alte capacità organizzative e caritative.

In questi ospedali moderni si fa strada l'esigenza di maggiore rigore morale e di maggior accortezza assistenziale. Essendo pochi i medici cresce la necessità di avere "buoni collaboratori" che sappiano riferire costantemente ai medici.

*"Per sapere la mattina seguente reguagliare il signor Medico, affinché possa prouedere à bisogni dell'infermo..."*¹³.

Si definiscono i primi compiti, le prime regole di comportamento, i primi scritti per insegnare ai futuri professanti le modalità di procedere, i primi regolamenti, le prime gerarchie, le prime accortezze metodologiche.

Dovendo accelerare il nostro percorso potremmo affermare come il XIX secolo sia il tempo della vittoria dell'ospedale¹⁴.

È nella seconda metà del secolo romantico che muta significato il termine "assistenza" di-

venendo non normale atteggiamento di vita ma attività di aiuto ai deboli¹⁵.

Le straordinarie conquiste della medicina, lo sviluppo delle concezioni igienistiche (che diverranno le governanti del mondo ospedaliero), le mutate esigenze sociali, le influenze illuministe, lo sviluppo della specializzazione della scienza, sono solo alcuni tra i numerosi fattori che hanno imposto l'ospedale come soggetto sociale di primaria importanza.

Fino ai provvedimenti di laicizzazione dei governi Crispi¹⁶, l'ospedale rimane in mano a diversi tipi di istituzioni supportate dal fenomeno della filantropia, tipicamente ottocentesco.

In questo periodo – un po' prima in Lombardia – si situano le nascite degli ospedali che formano questa azienda sui lasciti di Bolognini, Fenaroli, Briolini ecc.

È un ospedale a padiglioni, fatto di specializzazione, di pulizia, di ordini gerarchici ben tracciati e di ricerca di grande moralità. È l'ospedale che si specializza e che si appropria in pieno della salute della gente divenendo tempio di sanità e di salvezza.

Organizzativamente risente della seconda rivoluzione industriale e si costituisce in logiche di "fabbrica"¹⁷.

Il medico diviene il "signore" dell'ospedale.

*"Nei sanitari spirano i convincimenti del Parini; combattere la 'turpis aegestas' per affrancare e ricreare le anime; estendere ai soldati nemici la stessa sollecitudine che per i combattenti del patrio riscatto; scendere con pronto e fermo zelo sino agli infermi 'schifosi'"*¹⁸.

Compare il nuovo e vero soggetto/oggetto dell'ospedale: la malattia. È la malattia il nuovo centro di attenzione della salute ospedaliera, più del malato.

Il fenomeno filantropico della seconda metà dell'ottocento, soprattutto ad opera della rinnovata borghesia alla ricerca di un ruolo nel nuovo Stato italiano, favorisce la nascita di nuovi "luoghi di cura" sparsi su tutto il territorio. Proliferano le Opere Pie, le Case di Ricovero, gli Orfanotrofi, i Brefotrofi, gli ospedali detti minori. Trovano identità in tale fenomeno soprattutto gli ospedali della provincia italiana.

Gli infermieri non rimangono insensibili a questo cambiamento.

La rapida evoluzione della conoscenza me-

dica, ormai liberata dalle oscurità medievali, porta di fatto una inadeguatezza degli ospedali rispetto alla nuova classe sanitaria. La cultura del modo di vivere la quotidianità ospedaliera mantiene molti riferimenti dell'ospedale antico mentre i medici chiedono stili di vita nuovi sia per gli operatori che per i malati.

È in questo periodo che probabilmente nasce il rapporto conflittuale (di vero amore/odio) tra medicina ed organizzazione ospedaliera; con il tempo questo conflitto si estenderà anche alle professioni sanitarie che mano a mano verranno alla luce.

È noto che i medici italiani, soprattutto i clinici e gli igienisti di *chiara fama*, cominciano a tessere trame di scambio entro tutto il panorama europeo. Qui conosceranno i nuovi ospedali nati nel mondo anglossassone e qui conosceranno altresì una nuova figura di infermiera.

Il XIX secolo è anche l'epoca degli ospedali specializzati. Si riprende, in tal senso, una tradizione antica. In linea con la concezione igienistica della salute, nascono sanatori in luoghi salubri, nosocomi specializzati per tipi di risposte alle nuove malattie, si riprende la tradizione di cura termale.

Le grandi emergenze sanitarie dell'ottocento¹⁹ faranno del medico il vero protagonista dell'ospedale; attorno a lui ruotano tutti gli altri operatori.

Molti di questi medici – che una certa storia dell'assistenza infermieristica ci ha consegnato come *illuminati* – hanno mogli, madri, sorelle.

Spesso è proprio da loro che parte il movimento di spinta per la nascita di una “nuova” infermiera.

La ricerca di un ruolo sociale per gli iniziali movimenti di emancipazione femminile, l'elevata influenza delle donne di Croce Rossa, la possibilità di scambio culturale con il mondo europeo da parte della borghesia e della nobiltà italiana, la consapevolezza sociale del grave stato in cui versano gli ospedali, i numerosi moti di insurrezione che ripropongono il problema della cura dei feriti. Tutti fattori, quelli descritti, che influenzano grandemente la nascita di una *nuova* infermiera²⁰.

È nella seconda metà dell'ottocento che in Italia si realizza un fenomeno del tutto particolare: l'ingresso massivo negli ospedali delle Congregazioni Religiose femminili di vita attiva. Ad esse è chiesto non solo, e non tanto, un

impegno diretto nell'assistenza ai malati, quanto invece un impegno per migliorare la moralità e l'organizzazione dell'assistenza e dell'assistenza infermieristica²¹.

Alla fine del XIX secolo si è realizzata una nuova identità di infermiera ben confacente al nuovo efficiente ospedale.

Essa è donna (ma non femmina!), per lo più nubile, dedita come missione ai malati e al medico, innamorata della pulizia e dell'igiene, formata nel carattere e di buon comando, grandemente motivata alla lotta contro la malattia, convinta che vi è similitudine tra salute e crescita umana²².

Ho avuto più occasioni di dire che essa è una figura angelicata.

La neonata assistenza infermieristica assume subito, per ragioni di contesto e di guida da parte di medici *illuminati* del tempo, una concezione igienistica. La stessa definizione fornita da Florence Nightingale²³ di assistenza infermieristica non si sottrae a tale atteggiamento. Essa sostiene che *l'assistenza infermieristica è creare tutte le condizioni perché la natura possa agire*²⁴.

Molti di noi sanno quanto questo modello abbia influito sul modello formativo delle Scuole Convitto per Infermiere e sui programmi delle Scuole per Infermieri Professionali. Proprio l'ospedale di Niguarda avrà, alla sua apertura, l'onore di accogliere la prima e vera scuola per infermiere di Milano.

L'ospedale oggi

L'oggi storico non è solo una dimensione temporale stabile; esso identifica, nel medesimo tempo, un divenire. I concetti storici di ospedale, uomo, salute, vivono un *oggi* caratterizzato da un *già* e un *non ancora*²⁵.

Si diceva, nell'introduzione, come il cambiamento dell'ospedale abbia assunto una accelerazione negli ultimi quindici anni. Credo si possa affermare che esso è cambiato più in questo periodo che negli ultimi cinquecento anni. Sono infatti stati rivisti i suoi elementi fondanti.

Sino agli anni novanta «l'ospedale ha rappresentato sostanzialmente un modello autoreferenziale, straordinariamente chiuso e resistente – sino all'impermeabilità – al cambiamento esterno»²⁶.

I provvedimenti giuridici di aziendalizzazione del sistema sanitario, guidati certamente da necessità di contenimento della spesa sanitaria, hanno cercato di spingere il sistema ospedaliero verso nuovi obiettivi. Lo stesso termine “ospedale” perde definitivamente la sua matrice etimologica divenendo aggettivo specificativo di “azienda”²⁷.

Il nuovo ospedale che si vuole creare vede il definitivo trionfo storico del concetto di malattia; a tale immagine si lega ogni considerazione e valutazione: i finanziamenti, la valutazione delle capacità, i carichi di lavoro, la suddivisione di specialità, e via dicendo²⁸.

In continuità potenziata rispetto all’ospedale ottocentesco e novecentesco, si crea un sistema ospedaliero centrato su una produttività legata alla malattia. Più è complessa e sofisticata la patologia, più assume *valore*²⁹ quella attività ospedaliera.

In realtà l’ospedale, come sempre è stato nella storia, è un soggetto sociale chiamato a rispondere a precisi bisogni. L’ospedale deve essere letto all’interno del meccanismo bisogno/risposta³⁰.

Il bisogno dei cittadini italiani, all’inizio del terzo millennio, vede tra le prime cinque cause di morte per malattia patologie ad andamento cronico-degenerativo³¹. L’invecchiamento della popolazione, il miglioramento delle condizioni di vita sociale, l’aumento del livello di protezione igienico-sanitaria, la crescita di consapevolezza nel campo della salute, sono elementi – secondo gli autori – che portano verso una società più bisognosa di convivere con i propri mali che capace di *guarire*³².

Capita spesso che i bisogni sanitari della popolazione siano generati e sospinti da attori terzi, quali le aziende del settore e lo sviluppo tecnologico, che molto investono nella ricerca al fine di generare nuovi campi di azione. In senso strettamente disciplinare, assistiamo a un vero paradosso.

La medicina, l’ingegneria medica e la tecnologia sanitaria, fanno progressi così veloci e rivoluzionari da mettere in discussione i cardini della scienza e della professione³³.

Vanno registrati infine la nascita di nuovi bisogni sanitari un tempo sconosciuti. Essi sono per lo più *zone grigie* del vivere sociale che non trovando altri spazi di azione nelle comunità di

vita si riversano nei sistemi sanitari alla ricerca di una risposta³⁴.

In verità è oggi difficile dare una definizione di “bisogno di salute” poiché esso tende ad allargarsi con rapidità includendo numerosi fenomeni del vivere sociale.

Al dilagare del bisogno, a volte improprio, la risposta che tende a dare il servizio sanitario si mostra in riduzione.

Il sistema ospedaliero, che ancor oggi rappresenta la grande parte del sistema sanitario italiano, si trova in necessità di riduzione di offerta di servizi soprattutto per le difficoltà finanziarie dei sistemi sanitari regionali³⁵. Alcuni bisogni sanitari, o almeno sino ad oggi percepiti come tali, cominciano ad indirizzarsi verso una considerazione di “bisogni voluttuari”.

Il sistema ospedaliero italiano tende ad occuparsi essenzialmente delle malattie acute e molto acute cercando di esternalizzare tutti gli altri fenomeni sanitari, socio-sanitari ed assistenziali.

Il piano sanitario nazionale e i diversi piani sanitari regionali, muovono verso tale orizzonte.

In sintesi, si sta celebrando la voluta e definitiva separazione tra sanità e salute³⁶.

L’ospedale di oggi si occupa di sanità, ma non di salute.

Abbiamo, come umanità, affidato la nostra vita agli ospedali circa un secolo e mezzo fa; ci siamo lasciati assorbire diventando parte di un ingranaggio; abbiamo rinunciato al nostro modo di vivere all’interno di essi arrendendoci a comportamenti spesso lesivi della stessa dignità umana. Oggi celebriamo l’apoteosi del *non-vivere* in ospedale³⁷.

Lasciando perdere i piccoli ospedali già chiamati alla chiusura e che stanno vivendo percorsi di riconversione verso strutture socio-sanitarie, a me pare che l’ospedale odierno sia diviso in due distinti modi di essere. Le due parti dell’ospedale, suddivise solo a fini espositivi, sono due facce della medesima medaglia che si incontrano e si scontrano più di quanto possa apparire alla realtà dei fatti.

Più che in passato, oggi non esiste un solo modello di ospedale ma in ossequio al processo di aziendalizzazione esso tende ad assumere plurimi modelli come combinazione delle diverse variabili esistenti.

Ipotizziamo comunque questi due modelli

ospedalieri coesistenti, spesso anche nella medesima struttura.

In una parte permane la *grande sofferenza*. Vi è una parte dell'ospedale che accoglie la grande fatica e sofferenza umana; è, in realtà, una ulteriore duplice parte: quella legata alle nuove grandi possibilità terapeutiche e diagnostiche (centri per trapianti, malattie infettive, chirurgie super-specialistiche, terapie intensive) e quella legata alle grandi sofferenze delle malattie con cui si cammina verso la morte (hospice, centri oncologici, nuclei spinali, pediatrie specialistiche, neurologie, ecc.). Va detto che molte regioni stanno cercando di portare questo secondo aspetto al di fuori degli ospedali verso altri "luoghi di cura". In questa parte dell'ospedale, vocata ad occuparsi delle grandi sofferenze, rimane tutta la portata antropologica della cura e dell'assistenza infermieristica e in essa si è alla ricerca di un equilibrio tra la dimensione curante della relazione e la dimensione curante della tecnica.

L'altra parte dell'ospedale è sempre più simile, si perdoni l'azzardo, ad un centro commerciale. Si utilizzano alcuni servizi, settori, prestazioni, ma la propria malattia viene vissuta al di fuori dell'ospedale. È il caso di molti sistemi chirurgici, delle malattie per acuti, dei day hospital e dei week e day surgery.

Come dire: prendo ciò che mi serve ma vivo le mie problematiche e le mie esperienze da un'altra parte.

In questa parte dell'ospedale si realizza una vera e propria rivoluzione sociale.

L'ospedale diviene un luogo di *consumo*³⁸.

La persona che ha una malattia consuma in ospedale alcune prestazioni ma vive il suo percorso di sofferenza e, se possibile, di guarigione al di fuori dell'ospedale.

Gli attori di questa parte dell'ospedale, vivono con disagio questo cambiamento lamentando fatica e insoddisfazione³⁹.

A fronte di un continuo ed inesorabile allargamento del concetto di salute che va investendo tutti gli spazi dell'agire sociale, assistiamo ad un progressivo restringimento del concetto di sanità.

Il concetto di salute si avvicina oggi molto di più al concetto di vivere; il concetto di vivere è da sempre molto vicino al concetto di assistere.

Se l'ospedale antico era nato per contenere essenzialmente il vivere (in tutte le sue dimen-

sioni), l'ospedale moderno si pone come una semplice cellula del sistema sociale che ha funzione molto più sofisticata ma limitata.

È oggi difficile vivere in ospedale, non per come si pone nei fatti, ma per la funzione che lo stesso va assumendo e che è *altra*.

L'ospedale di oggi va cercando una nuova identità e una nuova posizione all'interno di un più complesso sistema sanitario. Esso non è più *il luogo* della salute e della malattia ma un luogo all'interno di un complesso sistema sociale. È proprio la società che, in questo movimento, è chiamata a riappropriarsi della *sofferenza* quale dimensione fondante dell'esperienza umana.

Da hospitale a week hospital e surgery: su chi centrare l'attenzione?

Il cambiamento epocale che l'ospedale sta vivendo rischia di generare discrasie non riconciliabili. Sono rotture di identità, rotture di senso, rotture di organizzazione.

L'ospedale cerca oggi di costituirsi su nuovi modelli: intensità di cure, complessità assistenziale, week hospital, e via dicendo. Ma quale identità si vuole costruire?

O meglio ancora: su chi si vuole centrare il futuro assetto organizzativo? Sugli operatori o sulle persone?

Prima di decidere la nuova figura dell'operatore sanitario come compagno di viaggio è necessario fare alcune riflessioni sul cambiamento epocale che ha avuto il destinatario.

Sussiste il rischio di continuare ad avere una identità centrata sugli operatori, variamente intesi.

La nuova identità ospedaliera invece, più in linea con l'uomo moderno occidentale, si circonda attorno ad una riconciliazione tra la straordinaria evoluzione tecnico scientifica della medicina e l'antica radice di *hospitalitas*.

Viviamo un mondo determinato dalla complessità dei fenomeni. Il mondo sanitario è per eccellenza definito il mondo della maggior complessità. E proprio questa complessità, per sua natura, è integrata e chiede integrazione.

La complessità è assumere l'incertezza come sfida. Incertezza necessaria per: creare, comprendere, conoscere, narrare e, soprattutto, integrare.

La sfida della globalità rende evidente che

bisogna muoversi nella dimensione della complessità poiché la realtà non è affatto prevedibile.

Edgard Morin sottolinea come la complessità sia il paradigma dentro il quale si deve leggere la situazione dei nostri tempi: “*c'è complessità quando sono inseparabili le diverse componenti che costituiscono un tutto*”⁴⁰.

La sfida della complessità mette in luce i nostri saperi disgiunti come inadeguati poiché le singole discipline non bastano per risolvere una realtà complessa.

Il rapporto tra integrazione e complessità dice che essa non può essere semplificata, ma può solo essere compresa (ovvero presa dentro). La complessità apre costanti scenari umani rappresentativi di nuovi punti di vista. La sfida da cogliere si realizza nell'aprire nuovi punti di vista e aprire nuovi interrogativi⁴¹.

Mettere in relazione integrazione e complessità, come si vedrà meglio più avanti, è cercare di dare senso ovvero aprire finestre perché la complessità possa essere contenuta, accettata, considerata, utilizzata, integrata.

Oggi chiediamo integrazione per un percorso storico che ci ha condotto alla dis-integrazione.

La storia di tutte le discipline sanitarie, paradossalmente e proprio per il loro sviluppo, muove da una dis-integrazione dell'intero che ha permesso di trovare nell'eredità illuministica la capacità di dividere la conoscenza globale e porre le basi del concetto di specializzazione⁴².

Oggi, avendo superato questa fase storica comprendiamo il valore dell'intero e della perdita nel ridurlo.

La cultura dell'integrazione, per l'uomo occidentale così affascinato dal *particolare*, è condizione di risultato non di geni.

Per costruire una cultura di integrazione è necessario costituire un universo esplicitativo di filosofia dell'assistenza infermieristica in grado di contemplare la teoria e la prassi di ogni pensiero ed ogni agito disciplinare.

Ma perché sottolineare la necessità, all'interno della nuova organizzazione sanitaria, di una cultura integrata?

Tra le molteplici ragioni, sottolineerei la più importante per me e che attiene allo scopo disciplinare: la cultura di integrazione, nella disciplina infermieristica, è ammissione di alterità.

Il movimento dell'integrare si realizza dalla comprensione del proprio *limite* verso la complessità.

Il profondo cambiamento dell'Uomo e del suo vivere nel sistema occidentale; i cambiamenti demografici ed epidemiologici della nostra società; la storica e, nel passato, necessaria dicotomia tra teoria e prassi; l'accento metodologico a discapito dell'oggetto e dello scopo disciplinare; il sistema di relazioni professionali; la non chiarezza dello scopo delle scienze sanitarie; sono tutti elementi che hanno, *de facto*, negato l'alterità.

Questa negazione è stata ed è negazione dell'intero, delle altre componenti e soprattutto, la negazione dell'altro.

Il mondo sanitario ed assistenziale attuale non può più contemplare modelli teorici e pratici centrati sull'azione degli operatori prevedendo la persona presa in carico come oggetto.

La cultura dell'integrazione necessita della considerazione del proprio limite – umano, professionale, formativo, organizzativo – come valore e che per questo chiede integrazione.

È l'assunzione del proprio limite che ammette anzitutto la considerazione della persona presa in carico non come oggetto (paziente⁴³) ma come alterità (soggetto). E solo l'accettazione dell'alterità porta ad identificare l'altro cosa diversa da me e quindi ad ammettere una sua titolarità di responsabilità nell'assistenza sanitaria, pari a quella del professionista.

La cultura dell'integrazione porta a dire che nessuno, nemmeno il professionista più capace, è in grado di comprendere la complessità, quanto dell'Uomo, quanto delle organizzazioni formative e sanitarie.

Quanto detto sinora non vale solo per la presa in carico dell'altro, ma può essere traslato tra le componenti formative e organizzative che compongono l'insieme professionale.

A partire dalla ricerca di un perché nella cultura di integrazione si generano alcune inferenze di realtà che sostanziano la definizione dei nuovi attori sanitari come i case-manager.

L'integrazione, come stile dell'essere, porta tra l'altro a:

1. rivedere l'approccio formativo che nelle scienze sanitarie ha sempre più riflettuto sulla “potenza” anziché sul “limite”;
2. riflettere sui modelli di relazione tra professionista e persona presa in carico;

3. reimpostare una concezione di competenza come insieme di conoscenze, valori individuali e professionali, esperienze personali e professionali e influenza del contesto sia personale che professionale;
4. costruzione di modelli organizzativi capaci di contemplare la soggettività dell'alterità;
5. definire una filosofia di cura tra organizzazione e formazione idonea alla non riduzione della complessità;
6. generare la convinzione scientifica del limite quale senso e motore della ricerca e l'apertura alla collaborazione, condivisione, costruzione delle nuove domande e sfide;
7. costruire professionisti capaci di operare come case-manager attenti all'altro.

Il nuovo ospedale deve cogliere la sfida identitaria di centrarsi sul destinatario che è oggi – irrimediabilmente – soggetto e non più oggetto.

Il moderno ospedale deve essere concepito

filosoficamente, architettonicamente e organizzativamente sui percorsi e le esigenze dei pazienti indipendentemente da specialità, divisioni e classificazioni sanitarie.

È questa la sfida da cogliere. Non ha senso ridefinire aspetti strutturali che continuano a tenere come centro l'operatore. Ad esempio, la costruzione basata sui percorsi diagnostici terapeutici assistenziali può essere una via di pensiero e realizzazione che tiene insieme le moderne esigenze scientifiche con l'antica coscienza.

Fondare l'identità disciplinare e professionale sull'uomo anziché sul luogo – in questo caso l'ospedale – porterà a seguire l'uomo laddove andrà a vivere la salute, la sofferenza, la malattia.

Il nostro destino professionale è iscritto nel vivere delle donne e degli uomini del nostro tempo.

NOTE E RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Cfr. E. Manzoni "Indagine conoscitiva per identificare il fabbisogno di infermieri dirigenti", Quaderni Scuola Universitaria di Discipline Infermieristiche – Università degli Studi di Milano, Milano, 1991.
2. Prendiamo a riferimento i cambiamenti giuridici che, nella storia del XX secolo, hanno spesso determinato fatti di interesse storico. In particolare il D.Lgs 502/92 e il D.Lgs 517/93.
3. Il termine "ricovero" è un esempio di come la cultura non segua la cronologia nell'evolversi. È questo, infatti, un termine antico sopravvissuto sino a noi, sul cui significato bisognerebbe effettuare accurate ricerche di storia interna.
4. Il vocabolo "cura" si presta, nel linguaggio odierno ad interpretazioni viziate. Qui è inteso nel suo spessore etimologico e antropologico.
5. Davvero grande interesse porta in sé la storia dei poveri e della povertà. Non è questa la sede per approfondire rimandando alla nutrita bibliografia specifica. Tra di essa si ricorda: B. Geremek "La pietà e la forca", Laterza ed., 1993; H.C. Peyer, "Viaggiare nel medioevo", Laterza ed., 2000, e M. Mollat, "I poveri nel Medioevo", Laterza ed., 2001.
6. Cfr. V. Zamagni (a cura di) "Povertà ed innovazioni istituzionali in Italia", Bologna, Il Mulino, 2000.
7. Il Concilio di Trento (1545-1563), successivo allo scisma luterano, chiamerà a responsabilità i vescovi verso tutte le iniziative di Charitas e di Hospitalitas. Prevedendo, tra le numerose determinazioni assunte, anche l'obbligo di residenza in Diocesi, abbiamo numerosi atti storici che documentano l'interesse diretto e personale dell'episcopato cattolico verso gli ospedali.
8. Non si può non notare come molti dei fenomeni descritti vengano richiamati come esistenti quasi fino ai giorni nostri; sono infatti rintracciabili in molte descrizioni ospedaliere ottocentesche e in un Rapporto sulla condizione infermieristica realizzato da Anna Fraentzel Celli per conto del Ministero dell'Interno in concomitanza con il primo censimento dello Stato italiano, nel 1901.
9. Cfr. E. Manzoni "Storia e filosofia dell'assistenza infermieristica", Milano, Masson, 1996 e E. Manzoni "Luoghi e persone dell'assistenza infermieristica", Atti V Congresso Nursing Cuore, Chianciano Terme, 2002.
10. Questo termine nel medioevo identifica una aggregazione familiare.
11. Nel 1606 la città di Napoli, a titolo di esempio, oltre al grande ospedale di Porta San Gennaro con 1.300 ricoverati, possiede altri 9 ospedali detti maggiori. Da E. Bacco "Il regno di Napoli diviso in dodici province". Napoli, Tarquinio Longo, 1611.
12. Certamente l'incredibile diffusione dei modelli monastici aveva di già portato in tutta Europa l'ospedale medievale ma ora la nuova concezione no-

- socomiale si diffonde con estrema facilità, nonostante le ulteriori divisioni religiose nate nel tempo. Essa, seguiranno anche i padri fondatori che vanno verso il nuovo mondo.
13. Tratto da “Ordini con che si deue servire all’Infermi nel Vener. Hospitale di S. Matteo di Pavia”, 1698.
 14. Interessante sarebbe prendere in esame l’influenza del pensiero illuminista sull’evoluzione dell’ospedale e sulla sua necessità di revisione storica. Si rimanda a S. Spinsanti “L’ospedale è un luogo pericoloso”, rivista Comitato di Bioetica informa, Ospedali Riuniti di Bergamo, numero due, inverno 2002.
 15. Nascono anche altri termini: assistenzialismo, beneficenza, mutuo soccorso.
 16. Ma in verità fino alle due riforme ospedaliere quella del 1938 e del 1968.
 17. Chi non ricorda i lunghi corridoi con gli orologi a metà percorso, sporgenti dalle pareti, oppure la estrema suddivisione dei compiti...
 18. G. Castelli “Figure dell’ottocento alla Ca’ Granda” Milano, Famiglia Meneghina ed., 1919.
 19. Le principali malattie, secondo i dati epidemiologici del tempo, sono di etiologia infettiva e la mortalità infantile nel paese è ancora molto alta. Seppur ancora sprovvisti di armi significative (gli antibiotici nasceranno molto dopo), l’attacco igienistico è in grado di migliorare rapidamente la condizione sanitaria del paese.
 20. Questo periodo storico è stato ampiamente studiato in ambito infermieristico cfr. Atti del I Congresso di Storia dell’Assistenza Infermieristica, Federazione Nazionale Collegi IPAS.VI., Reggio Emilia, 1993. Si vedano anche i lavori di A. Fiumi, “Infermieri e Ospedale”, Verona, Nettuno, 1993 e V. Dimonte, “Da servente a Infermiere”, Torino, CESPI, 1993.
 21. Cfr. C. Sironi, “Storia dell’assistenza infermieristica”, Roma, NIS, 1991.
 22. Numerosa documentazione in tal proposito è possibile consultare poiché il problema del miglioramento della situazione infermieristica divenne una vera e propria questione sino ad approdare in Parlamento che istituì la Commissione Bertolini. È questa commissione che porterà l’organo legislativo del Regno italico ad approvare le leggi regolanti il sistema formativo infermieristico nel 1925 e nel 1929.
 23. Di cui quest’anno celebriamo i 100 anni dalla morte.
 24. Cfr. “Notes on Nursing”, Nizza, 1860; si pensi che Nightingale, invaghita della Statistica, riuscì a descrivere i risultati dei suoi interventi nella Guerra di Crimea (1855-56): pulendo le corsie e lavando i letteracci riuscì ad abbassare la mortalità dal 42% al 2%.
 25. Cfr. V. Jankelevitch “Il non-so-che e il quasi-niente”, Marietti, Genova, 1986.
 26. A. Cambieri “Ospedale in transizione: dalla carità al mercato”, in L’arco di Giano, n. 26, inverno 2000, pag. 16.
 27. Nascono le “aziende ospedaliere”.
 28. Questa mi pare la vera sconfitta sociale; l’arrivo in ospedale di persone con gravi necessità assistenziali è oggi definita impropria in una situazione complessivamente deficitaria di *luoghi* istituzionali di assistenza.
 29. *Valore*, non solo economico ma anche di considerazione professionale e sociale.
 30. Sottolineerei il termine “bisogno” allontanando il termine “domanda” poiché mi pare più proprio.
 31. Cfr. “Tavole di mortalità della popolazione italiana per provincia e regione di residenza – ISTAT – 1999”.
 32. Cfr. M. Geddes da Filicaia “L’ospedale e la città” in L’arco di Giano, n. 26, inverno 2000, pag. 55.
 33. Si veda tutta la bibliografia sul processo di professionalizzazione nonché per gli aspetti di rapporto tra scienza e tecnica U. Galimberti, “Psiche e Tecne”, Milano, Feltrinelli, 2000.
 34. Si prenda ad esempio quanto scrive il Piano Socio-Sanitario della regione Lombardia 2002/04: «è un dato che i tassi di prevalenza dei disturbi d’ansia e dell’umore sono così diffusamente aumentati da far sì che alcune forme si possano oggi classificare tra i disturbi comuni».
 35. Si pensi alla necessità, nazionale e regionale, di emanare i LEA (Livelli Essenziali di Assistenza).
 36. Non vuole esservi alcun elemento di giudizio in questa affermazione ma la constatazione storica della messa a frutto di un desiderio già iniziato nel periodo delle “condotte” del regime fascista e, dopo numerosi altri eventi, continuato dalla riforma sanitaria del 1978. Dal punto di vista filosofico e storico è anzi una possibilità concreta per la comunità sociale per riappropriarsi dell’esperienza della malattia e della sofferenza quali elementi di sostanza del vivere umano.
 37. Cfr. Illich I., “Nemesi medica. L’espropriazione della salute”, Mondadori, Milano, 1977.
 38. Speriamo non di consumismo anche se si possono leggere alcuni segni di avvio verso tale fenomeno tipico delle società occidentali.
 39. L’insoddisfazione è legata soprattutto alla insufficiente possibilità di relazione ma torna in auge ancora una volta il problema di relazione professionale ed interprofessionale tra ospedale e territorio.
 40. Morin E., “La testa ben fatta. Riforma dell’insegnamento e riforma del pensiero”, Milano, Raffaello Cortina Editore, 2000.
 41. AA.VV. (a cura di Di Cintio M., Pastrello M.) “Filosofia e civiltà della complessità”, Padova, Il Poligrafo, 2009.
 42. Di Giovanni P., “La storia della filosofia nell’età contemporanea”, Franco Angeli, 2009.
 43. Il termine deriva dal latino *patiens*, il participio passato del verbo deponente *pati*, intendendo “sofferente” o “che soffre”.

LA GESTIONE MULTIDISCIPLINARE: VANTAGGI E LIMITI PER IL PAZIENTE CARDIOPATICO

Francesco Bovenzi, Cristiano Lisi, Mauro Lazzari, Roberto Lorenzoni, Andrea Boni, Cristina Gemignani, Lauro Cortigiani

UO Cardiologia, Ospedale Campo di Marte, Lucca

L'evoluzione delle conoscenze fisiopatologiche in campo cardiovascolare, le nuove scoperte nella cardiologia molecolare, ma soprattutto i progressi registrati nella cardiologia interventistica hanno portato allo sviluppo di una migliore diagnosi e terapia, a una degenza più breve e in un'ultima analisi a una maggiore sopravvivenza in Ospedale. Questi successi hanno contribuito al crescente invecchiamento della popolazione modificando in modo sostanziale la gestione non solo clinica, ma anche organizzativa dei posti letto, a cominciare dalle Unità di Terapia Intensiva Cardiologica (UTIC). Nonostante l'ampiezza e la diversità delle comorbidità impongano un lavoro multispecialistico in team, nella maggioranza delle realtà i malati sono affidati a cardiologi che nel tempo hanno acquisito nuove competenze intensivistiche. Il pensiero culturale della disciplina ha accompagnato il cambiamento in atto seguito al progresso scientifico e alla sommersa transizione epidemiologica di questi anni, risultando di fatto esso stesso il motore della ricerca dei lavori multidisciplinari. Questa nuova filosofia assistenziale mira a esaltare forme di convergenze semplificatrici in un medesimo ambito clinico problematico, come accade nelle terapie intensive, con il coinvolgimento di diversi specialisti provenienti da più campi del sapere. La multidisciplinarietà in UTIC, nelle sue diverse forme, si afferma così come superamento della singola specializzazione o, quanto meno, riflette una esigenza di percorso riflessivo di un sapere ancorato alla specificità di una singola disciplina.

Evoluzione dell'assistenza cardiologica

La prima descrizione delle UTIC è stata presentata nel 1961 da Julian sul British Thoracic Society¹ ed era basata sulla diagnosi precoce, monitoraggio dei pazienti con infarto miocar-

dico acuto e trattamento della fibrillazione ventricolare². Da quel momento molti studi hanno mostrato i forti miglioramenti nella riduzione della mortalità per infarto dei pazienti trattati in UTIC, piuttosto che in altri ambienti ospedalieri. In gran parte dei casi inizialmente la sopravvivenza era legata al riconoscimento precoce del pericolo di vita per aritmie^{1,2}. Tuttavia, il ruolo delle UTIC è oggi cambiato notevolmente dagli anni sessanta e da un luogo di semplice osservazione passiva per i pazienti con infarto miocardico acuto nel tempo è divenuta uno spazio attivo, dinamico e diversificato nello stesso ruolo primario di cura limitata all'infarto o più in generale alle coronaropatie. Oggi il prototipo dei pazienti comprende quelli con infarto miocardico complicato e non, con scompenso cardiaco avanzato, shock cardiogeno, gravi malattie valvolari, disturbi della conduzione, complesse aritmie ventricolari, complicanze postprocedurali, embolie polmonari ad alto rischio, sequele di infezioni miocardiche ed endocarditiche. Appare evidente come queste condizioni non si vedano in modo isolato ma, trattandosi il più delle volte di persone anziane, siano in relazione con una serie di ulteriori comorbidità presenti nello stesso paziente. Il risultato è l'aver funzionalmente smussato nelle competenze il confine prima esistente tra le tradizionali unità di terapia intensiva e subintensiva cardiologiche con quelle di tipo generalista, anche se il ruolo del cardiologo rimane prioritario e determinante, unico e insostituibile, e non solo nel triage iniziale di questi pazienti³⁻⁵.

Le nuove competenze e la multidisciplinarietà

Sebbene il Blitz-3 abbia fatto vedere come la sindrome coronarica acuta (SCA) resti ancora oggi la diagnosi più comune di ricovero, altre

patologie sono diventate sempre più frequenti negli ultimi anni⁴. I cardiologi si confrontano quotidianamente con casi che richiedono una corretta gestione della ventilazione non invasiva, come nel controllo di un edema polmonare acuto, ma anche con la scelta di procedere, in caso di resistenza ai diuretici, all'avvio di una terapia sostitutiva renale, oppure non infrequentemente al controllo di un delirio, di un'emorragia gastrointestinale prima o dopo una procedura, alla prescrizione di una corretta antibiotico-terapia per uno shock settico o alla gestione di un'alimentazione parenterale⁵. Diventa quindi sempre più importante che i cardiologi delle UTIC acquisiscano piena padronanza della gestione dei pazienti cardiopatici critici nella loro complessità, affiancando alle specifiche competenze cardiologiche anche conoscenze trasversali sulle conseguenze extracardiache delle principali patologie cardiache e sulle ormai continuamente più frequenti comorbidità. Questi concetti sono particolarmente rilevanti visto che sempre più spesso il cardiologo è il primo medico chiamato in emergenza ad assistere un paziente critico con molteplici gravi patologie extracardiache; è senso comune infatti che la rapida soluzione dei problemi cardiovascolari coesistenti possa avere un'importanza decisiva nella fase iniziale del trattamento anche di patologie extracardiache⁶⁻⁸. Oltre al personale bagaglio culturale e all'esperienza maturata negli anni, il cardiologo dell'UTIC deve oggi acquisire un elevato numero di nuove e specifiche competenze tecniche al fine di avvalersi dei più recenti presidi diagnostici e terapeutici. La capacità di gestire un monitoraggio emodinamico, al di là dell'atto squisitamente tecnico, denota un'ottima conoscenza della fisiopatologia normale e delle principali cardiopatie^{9, 10}. Se il monitoraggio non è ecocardiografico, il cardiologo deve poi essere in grado di effettuare un cateterismo destro, di posizionare un catetere venoso centrale o un accesso arterioso periferico e di gestire tutto il materiale necessario a queste procedure¹⁰, che possono facilitare l'addestramento alla gestione degli accessi vascolari. Non bisogna poi dimenticare l'importanza di saper correttamente interpretare una coronarografia e un'angioplastica coronarica, di conoscerne le indicazioni e le complicanze, vista la frequenza con cui queste indagini sono effettuate e la ne-

cessità di discutere e valutare l'iter terapeutico del paziente con il collega emodinamista o con il cardiocirurgo¹¹.

Allo stesso tempo è necessario conoscere bene la terapia farmacologica non cardiologica di maggior utilizzo, come la terapia antidiabetica o antibiotica avanzata per pazienti con complicanze infettive severe. È fondamentale che chiunque lavori in UTIC abbia almeno una certificazione BLS o, meglio ancora, una certificazione avanzata quale l'advanced cardiac life support (ACLS)¹². Oggi la maggior complessità dei pazienti e le disponibilità tecniche richiedono altre competenze aggiuntive^{13, 14}. Queste sono rappresentate tra le altre dalla necessità di saper eseguire un ecocardiogramma transesofageo, una pericardiocentesi, dalla gestione di una ventilazione assistita, un sistema di ultrafiltrazione (e di emodialisi) o un'assistenza ventricolare più o meno complessa. Se poi come sembra ormai evidente lo scompenso acuto o le riacutizzazioni dello scompenso cronico rappresenteranno la nuova sfida che dovranno affrontare le UTIC nei prossimi anni, spiace constatare che strumenti essenziali (ventilazione meccanica, contropulsatore aortico o ultrafiltrazione) per la gestione di queste patologie o dei pazienti più complessi siano presenti in poco più di 1/3 delle UTIC italiane¹⁵.

Frequenti interazioni specialistiche

Cardiologia-nefrologia

Il trattamento delle malattie cardiovascolari con associata nefropatia ha numerose problematiche e considerazioni da fare, a cominciare dalla scelta di farmaci meno nefrotossici, aggiustando il dosaggio in base alla creatininemia e alla clearance della creatinina (basti pensare all'utilizzo delle eparine a basso peso molecolare). Una frequente patologia innescata dalla crescita dell'interventistica, ma ancora poco prevenuta, spesso mal co-gestita, è la nefropatia da mezzo di contrasto¹⁶. D'altro canto la sindrome cardiorenale nello scompenso cardiaco avanzato è un'entità clinica emergente gravata da elevata mortalità¹⁷. Sempre più frequente appare quindi l'uso della terapia sostitutiva renale nelle cardiologie con indicazioni che vanno al di là di quelle più classicamente

nefrologiche quali l'insufficienza renale cronica, l'insufficienza renale acuta e le intossicazioni; cominciano per cui ad essere in uso l'ultrafiltrazione isolata nell'insufficienza cardiaca e l'emodiafiltrazione nella prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto^{16, 18, 19}. Anche se le più forti raccomandazioni oggi indicano un continuo scambio di informazioni tra i due specialisti e una scelta appropriata delle indicazioni condivisa con i nefrologi, appare evidente come la gestione dell'emodiafiltrazione in terapia intensiva debba essere padronanza del cardiologo intensivista moderno.

Cardiologia-neurologia

L'ictus rappresenta la terza causa di morte in Italia dopo le malattie cardiovascolari e le neoplasie e si avvia ad essere la seconda in rapporto all'allungamento della vita media. L'ictus ischemico rappresenta la forma più frequente di ictus (80% circa), mentre le emorragie intraparenchimali riguardano il 15-20% e le emorragie subaracnoidee il 3% circa. Ogni anno in Italia si verificano circa 200.000 casi di ictus, di cui l'80% sono nuovi episodi. L'incidenza media annuale in Italia, corretta per età, è di 220 casi/100.000/anno. A tutto il 2001 i sopravvissuti ad ictus in Italia sono circa 913.000; ad oggi superano il milione e di questi oltre 1/3 risultano totalmente inabili. Attualmente il numero di decessi per ictus rappresenta il 10-12% del numero globale di decessi ed è pari a 6 milioni nel mondo; nel 2020 il numero raddoppierà^{20, 21}. Siamo quindi di fronte ad una patologia con rilevante impatto individuale, familiare e sociosanitario, con costi assistenziali elevati e frequentemente durevoli; di qui la necessità e l'opportunità di incentivare politiche sanitarie di intervento per la prevenzione primaria e per la gestione della fase acuta dell'ictus, nella consapevolezza che questi costi sono inferiori a quelli indotti dalle cure riabilitative degli esiti invalidanti e dalle terapie nella fase di cronicizzazione. Partendo da queste considerazioni si comprende facilmente il ruolo importante che la cardiologia può e deve svolgere nella gestione dei frequenti disturbi cerebro-cardiovascolari, come ad esempio nella ricerca dei foci emboligeni, nella stabilizzazione delle aritmie, delle crisi ipertensive, nel corretto approccio all'immagine cardiovascolare, etc.

Cardiologia-diabetologia

Il diabete mellito tipo 2 è una patologia in crescita esponenziale nel mondo moderno e si stima che nel giro di 2 decenni supererà i 200 milioni di malati nel mondo²². Esso costituisce un fattore di rischio cardiovascolare di notevole importanza con una rilevante incidenza nella prognosi²³. Il cardiologo clinico si trova quindi sempre più spesso a gestire malati diabetici nelle UTIC. Conosciamo bene l'importanza della correzione dell'iperglicemia nella fase acuta di una sindrome coronarica con un giusto utilizzo delle infusioni di insulina²⁴, ma molto rilevante è anche il corretto approccio nelle fasi successive della terapia, sia sapendo utilizzare i vari tipi di insuline che i molteplici ipoglicemizzanti orali in questi pazienti. Ciò fa sì che il cardiologo, pur non potendo prescindere da una corretta consulenza diabetologica, debba essere in grado di condividere e impostare la terapia ipoglicemizzante sia durante la fase acuta che in quella successiva, tenendo presente le numerose interazioni delle varie classi farmacologiche usate in diabetologia con le patologie cardiovascolari.

Cardiologia-rianimazione

La sovrapposizione delle competenze tra cardiologo intensivista e anestesista rianimatore, già parzialmente insita nella natura dei reparti di terapia intensiva cardiologica e generale, è sempre più marcata. Basti pensare ai malati in coma post-anossico rianimati sul territorio che necessitano di intubazione orotracheale e di gestione rianimatoria ma che sono di base, nella maggioranza dei casi, cardiopatici spesso con infarto acuto del miocardio complicato da fibrillazione ventricolare e che necessitano forzatamente di assistenza cardiologica sia dal punto di vista di eventuali procedure interventistiche che dell'uso di device per la cura dello shock cardiogeno. Questi malati trovano il più delle volte collocazione nelle rianimazioni, ma sempre più in alcune realtà vengono ricoverati in UTIC. La capacità di gestione di un paziente intubato e ventilato meccanicamente è e sarà sempre più diffusa nelle terapie intensive cardiologiche, ferma restando l'assoluta validità di un approccio multidisciplinare integrato tra rianimatore e cardiologo che rimane tuttavia lo

specialista di riferimento per la cura definitiva del malato cardiopatico. Nel campo della ventilazione non invasiva poi, ormai moltissime UTIC dispongono e gestiscono autonomamente tali presidi, come nell'edema polmonare acuto e nei malati con grave insufficienza respiratoria da bronchite cronica²⁵ che afferiscono alle UTIC per sindrome coronarica acuta. È pertanto necessario e auspicabile che il cardiologo sia in grado di gestire autonomamente tali pazienti e i dispositivi relativi²⁶. Da ultimo, anche la necessaria sedazione ed analgesia nei pazienti critici e le agitazioni psicomotorie, sempre più frequenti dato il continuo aumento dell'età dei malati, impongono al cardiologo proiettato nel futuro l'utilizzo corretto dei farmaci psicoattivi e sedativi.

Cardiologia-infettivologia

Le infezioni e la sepsi grave sono eventi di comune osservazione nei pazienti ricoverati in UTIC. Infatti, oltre al citato incremento della vita media e di conseguenza dell'aumento dell'età media dei malati ricoverati e delle relative comorbidità, l'uso di device come la terapia sostitutiva renale, i ventilatori polmonari per la ventilazione invasiva e non invasiva, le vie di accesso venoso centrale, gli accessi arteriosi per il monitoraggio emodinamico, i contropulsatori ed altri dispositivi per la cura dello shock cardiogeno sono fattori di rischio importanti per lo sviluppo di gravi sepsi²⁷. In tale quadro appare evidente come la gestione della terapia antibiotica diventi di fondamentale importanza nel contesto delle conoscenze e delle competenze del cardiologo clinico che lavora in terapia intensiva²⁸. La corretta gestione diagnostica e terapeutica della sepsi e dello shock settico obbliga il cardiologo a saper correttamente gestire gli antibiotici, prescrivendo quelli più opportuni in base alla microbiologia ambientale, al quadro patologico e clinico, ponendo attenzione al fenomeno preoccupante e sempre più attuale delle resistenze^{29, 30}. L'interazione con l'infettivologo rimane ancora fondamentale, ma è evidente che il malato debba essere gestito anche in breve tempo soprattutto nelle urgenze notturne e festive e per tale motivo appare indispensabile che il cardiologo sappia attuare da solo con adeguate competenze e senza indugi

una terapia antibiotica in autonomia nelle sempre più frequenti urgenze infettive.

Cardiologia-gastroenterologia

La patologia gastrointestinale rimane uno dei punti più importanti nella sfida del cardiologo intensivista moderno. Accanto alle note interazioni con gli inibitori di pompa protonica e alla gestione dei disturbi gastroenterostomicali emorragici tipici in questi malati per il frequente uso di farmaci antiplastrinici con conseguente rischio di sanguinamento, bisogna considerare anche le possibili frequenti ulcere da stress tipiche del paziente critico ricoverato in terapia intensiva. Un capitolo a parte riguarda la colite pseudomembranosa, sempre più presente e subdola in questi malati anche in relazione alle prolungate terapie antibiotiche, spesso non adeguate o troppo prolungate; tale evenienza rappresenta una complicanza rischiosa e sempre più presente che necessita di una particolare attenzione al fine di una tempestiva diagnosi³¹. Infine da non sottovalutare è la necessità del supporto nutrizionale, sia esso parenterale o preferibilmente enterale in questi malati che spesso sono ricoverati in terapia intensiva per molto tempo e la cui necessità nutrizionale non deve passare in secondo piano per consentire una guarigione ottimale³². Appare quindi evidente come anche questo ambito di competenze, pur potendosi avvalere dell'aiuto e delle consulenze dei colleghi gastroenterologi, sia di fondamentale importanza nel bagaglio tecnico-culturale del cardiologo intensivista.

Cardiologia-ematologia

Anche nel settore dell'ematologia vi sono alcune interazioni. Come non ricordare ad esempio la piastrinopenia eparino-indotta³³, patologia frequente in malati che fanno spesso uso di eparina sia per sindromi coronariche acute che per embolie polmonari ad alto rischio solitamente trattate in UTIC. Inoltre tutte le malattie ematologiche, le anemizzazioni sia da perdita che da altra causa, spesso in malati con insufficienza renale cronica, le sindromi mielodisplastiche devono essere se non curate e conosciute nei dettagli dal cardiologo, almeno tenute presenti nel contesto di un malato critico.

Cardiologia-oncologia

Le interazioni con l'oncologia riguardano soprattutto comorbidità presenti al momento dell'ingresso in UTIC. In effetti un'attenta anamnesi in questi pazienti è di fondamentale importanza e la conoscenza sia delle malattie che delle opportunità terapeutiche oltre che della prognosi in questi malati è fondamentale. Infatti la decisione di impiantare un determinato tipo di stent (metallico invece che medicato) o di procedere ad una rivascolarizzazione percutanea piuttosto che indirizzare il malato al cardiocirurgo può e deve essere influenzata dallo stato del malato, dalle sue comorbidità con particolare riferimento alle patologie neoplastiche e dalla necessità di eventuali interventi chirurgici maggiori a breve che possono essere influenzati negativamente o forzatamente procrastinati da un approccio interventistico inadeguato. Da segnalare inoltre un'attenta valutazione dal punto di vista oncologico dei malati che afferiscono all'UTIC con quadro di embolia polmonare ad alto rischio, magari spesso sottoposti a fibrinolisi sistemica o ad altri metodi di lisi meccanica del trombo, che non hanno fattori di rischio specifici o coagulopatie importanti, che vengono curati in terapia intensiva cardiologica e che possono nascondere malattie neoplastiche misconosciute. La corretta valutazione di tali segni può consentire al cardiologo di indirizzare tali pazienti una volta stabilizzati allo specialista di riferimento dando una concreta opportunità di guarigione a tali malati.

Cardiologia-internistica

Delle interazioni con le altre specialità abbiamo già parlato. Ovviamente qualunque altro tipo di patologia presente nei pazienti cardiopatici può portare il cardiologo ad interagire con il medico internista. Nella tipologia di malati in cura di solito nelle terapie intensive cardiologiche desidero porre una particolare attenzione ai distiroidismi, frequentemente riscontrati³⁴. La conoscenza di tali stati è fondamentale, sia per l'uso notevole che si fa dell'amiodarone, di cui è nota la capacità di interferire con l'assetto tiroideo, sia per l'uso del mezzo di contrasto iodato. Da ultimo vorrei ricordare la frequente evenienza di sindrome da bassa T3 nel paziente con scompenso cardiaco

in fase avanzata^{35,36}. È quindi auspicabile che il cardiologo sia in grado di affrontare tali questioni in maniera ottimale così da garantire adeguata assistenza ai malati sempre più complessi da trattare.

Cardiologia-nursing

L'assistenza infermieristica in UTIC è fondamentale almeno quanto quella medica. Un appropriato staff infermieristico è la forza della terapia intensiva cardiologica. Essi dovrebbero avere un'adeguata esperienza di terapia intensiva e di gestione di farmaci cardiologici e dei dispositivi presenti, dai più classici (ECG, defibrillatori, monitor, ecografi) ai più recenti in uso come i ventilatori polmonari e gli apparecchi per la terapia sostitutiva renale³⁷. Dovrebbero inoltre essere in grado di assistere a procedure invasive o seminvasive, come il posizionamento di un pacemaker temporaneo piuttosto che una pericardiocentesi o l'esecuzione di un ecocardiogramma transesofageo, che possono occorrere in urgenza nelle ore notturne e festive, quando non è presente il personale dedicato alle sale di elettrofisiologia ed emodinamica. Dovrebbero svolgere attività formativa continua ed essere coinvolti nell'attività di ricerca³⁸. Sarebbe auspicabile che fossero in numero adeguato alle crescenti competenze e al maggiore carico di lavoro che viene a gravare su di loro in relazione al continuo aumento dei dispositivi in uso, e che gradualmente e progressivamente venissero formati altri infermieri affiancandoli al personale più esperto, per avere personale competente a sufficienza al fine di coprire eventuali periodi di malattia e di ferie viste le particolari competenze ed il contesto clinico di malati critici che impongono la corretta attuazione delle manovre previste.

Conclusioni

La realizzazione di un moderno sistema di cure cardiologiche richiede che il personale operante nel Sistema Sanitario abbia professionalità, motivazione e passione per la propria attività. La presenza di professionisti ed operatori motivati è la chiave di qualsiasi progresso in Sanità. Altrettanto fondamentale è la creazione di una rete di strutture con competenze e funzioni definite a complessità

crescente la cui attività sia garantita sul piano delle risorse umane e tecnologiche. Negli ultimi decenni i cambiamenti osservati in cardiologia sono evidenti grazie alla disponibilità di nuove tecniche e tecnologie, nuovi farmaci e presidi, ma soprattutto per il cambiamento di complessità del profilo clinico del paziente cardiopatico. Questa variazione ha modificato l'attività dei cardiologi e rende necessaria anche un'evoluzione delle competenze e delle integrazioni che vengono loro richieste. Que-

sti aspetti non secondari spingono verso i nuovi modelli assistenziali per intensità di cura, concepiti proprio per la gestione del paziente cardiologico "critico" che impone competenze, conoscenze e collaborazione multi-specialistica non solo di tipo clinico, ma anche tecnico-organizzativa. Questo consentirà di non perdere la centralità del paziente rendendo più efficace la sua assistenza orientata su un'organizzazione più esperta, collaborativa e funzionale delle cure.

BIBLIOGRAFIA

- JULIAN DG: The history of coronary care units. *Br Heart J* 1987;57:497-502
- KILLIP T, KIMBALL JT: Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20:457-464
- KATZ JN, TURER AT, BECKER RC: Cardiology and the critical care crisis: a perspective. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1279-1282
- CASELLA G, CASSIN M, CHIARELLA F, CHINAGLIA A, CONTE MR, FRADELLA G, LUCCI D, MAGGIONI AP, PIRELLI S, SCORCU G, OLTRONA VISCONTI L AND BLITZ-3 INVESTIGATORS: Epidemiology and patterns of care of patients admitted to the Italian Intensive Cardiac Care units: the BLITZ-3 registry. *J Cardiovasc Med* 2010;11(6):450-461
- VALENTE S, LAZZERI C, SORI A, GIGLIOLI C, BERNARDO P, GENINSI GF: The recent evolution of coronary care units into intensive cardiac care units: the experience of a tertiary center in Florence. *J Cardiovasc Med* 2007;8:181-187
- FRADELLA G, DE LUCA L, TUBARO M, LETTINO M, CONTE MR, GERACI G, CASELLA G: Le competenze cliniche del cardiologo di unità di terapia intensiva cardiologica: dalle esigenze pratiche ai progetti formativi. *G Ital Cardiol* 2010;11(1):6-11
- McKINLEY RK, FRASER RC, BAKER R: Model for directly assessing and improving clinical competence and performance in revalidation of clinicians. *BMJ* 2001;322:712-715
- FUSTER V, HIRSHFELD JW, BROWN AS et Al: Defining the different types of cardiovascular specialists and developing a new model for training general clinical cardiologists. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:267-271
- MUELLER HS, CHATTERJEE K, DAVIS KB et Al: Present use of bedside right heart catheterization in patients with cardiac disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:840-864
- SMITH SC JR, FELDMAN TE, HIRSHFELD JW JR et Al: ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention-Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol* 2006;47:216-235
- ISHIHARA M, SATO H, TATEISHI H et Al: Intraaortic balloon pumping as adjunctive therapy to rescue coronary angioplasty after failed thrombolysis in anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995;76:73-77
- QUINONES MA, DOUGLAS PS, FOSTER E et Al: ACC/AHA clinical competence statement on echocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association/American College of Physicians-American Society of Internal Medicine Task Force on Clinical Competence. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:687-708
- GARLAND A: Improving the ICU. Part 1. *Chest* 2005;127:2151-2164
- GARLAND A: Improving the ICU. Part 2. *Chest* 2005;127:2165-2179
- DE LUCA L, LUCCI D, BOVENZI F, PERRONE FILARDI P, SANTORO G, SCHWEIGER C: 5° Censimento delle strutture cardiologiche in Italia. Federazione Italiana di Cardiologia - Anno 2005. *G Ital Cardiol* 2008;9(Suppl 1-5):5S-83S
- Mc CULLOUGH PA: Contrast induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1419-1428
- JESSUP M, COSTANZO MR: The cardiorenal syndrome: do we need a change of strategy or a change of tactics? *J Am Coll Cardiol* 2009;53:597-599
- KAZORY A, EJAZ AA, ROSS EA: Ultrafiltration for heart failure: how fast should we move? *Am Heart J* 2009;157:205-207
- KARZORY A, ROSS EA: Contemporary trends in

- pharmacological and extracorporeal management of heart failure: a nephrologic perspective. *Circulation* 2008;117:975-983
20. CONROY RM, PYORALA K, FITZGERALD AP et Al: Estimation of ten year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003
 21. LEE H SCHWAMM, GREGG C FONAROW, MATHEW J REEVES et Al: Get with the Guidelines-Stroke is associated with sustained improvement in care for patients hospitalized with acute stroke or transient ischemic attack. *Circulation* 2009;119:107-115
 22. KING H, AUBERT RE, HERMAN WH: Global burden of diabetes 1995-2025. Prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414-1431
 23. ABIZAID A, COSTA MA, CENTEMERO M et Al: Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients: insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) trial. *Circulation* 2001;104:533-538
 24. MARFELLA R, DI FILIPPO C, PORTOGHESE M et Al: Tight glycaemic control reduces heart inflammation and remodelling during acute myocardial infarction in hyperglycaemic patients. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1425-1436
 25. CONTI G, ANTONELLI M, NAVALESI P et Al: Non invasive conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med* 2002;28:1701-1707
 26. ANTONELLI M, CONTI G, ROCCO M et Al: A comparison of non invasive positive pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998;339:429-435
 27. PEA F, VIALE P, FURLANUT M: Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:1009-1034
 28. LODISE TP, MCKINNON PS, SWIDERSKY L et Al: Outcome analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2003;36:1418-1423
 29. ALVAREZ-LERMA F, PALOMAR M, GRAU S: Management of antimicrobial use in the intensive care unit. *Drugs* 2001;61:763-775
 30. KOLLEF MH: Is there a role for antibiotic cycling in the intensive care unit? *Crit Care Med* 2001;29(Suppl 4):N135-N142
 31. ROTHBERG MB, PEKOW PS, LAHTI M et Al: Antibiotic therapy and treatment failure in patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2010;303:2035-2042
 32. ZANELLO M, DI MAURO L, VINCENZI M: Therapeutic effects of artificial nutrition in intensive care patients: new insights. *Curr Anaesth Crit Care* 2006;17:375-383
 33. PRIZIOLA JL, SMYTHE MA, DAGER WE: Drug-induced thrombocytopenia in critically ill patients. *Crit Care Med* 2010;38:S145-154
 34. KLEIN I, OJAMAA K: Thyroid hormone and cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001;344:501-509
 35. IERVASI G, MOLINARO S, LANDI P et Al: Association between increased mortality and mild thyroid dysfunction in cardiac patients. *Ann Intern Med* 2007;167:1526-1532
 36. IERVASI G, PINGITORE A, LANDI P et Al: Low T-3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation* 2003;107:708-713
 37. DEPASSE B, PAUWELS D, SOMERS Y et Al: A profile of European ICU nursing. *Intensive Care Med* 1998;24:939-945
 38. MIRANDA DR, NAP R, DE RIJK A, SCHANUFELI W, LAPICHINO G, TISS WORKING GROUP: Therapeutic intervention scoring system. Nursing activities score. *Crit Care Med* 2003;31:374-382

L'ASSISTENZA INFERMIERISTICA: CHE COSA SI MODIFICA NELLA FORMAZIONE PROFESSIONALE, NEL RAPPORTO CON IL PAZIENTE E CON IL MEDICO

Giovanna Bollini

Direzione Infermieristica Tecnica Riabilitativa, Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda-Milano

In considerazione dell'evoluzione della domanda di salute e degli attuali orientamenti sanitari, l'Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda ha adottato un nuovo modello organizzativo che si pone l'obiettivo di accogliere il paziente nel settore ospedaliero in grado di assicurargli una risposta appropriata ed individualizzata alle sue necessità sanitarie. Ne consegue che, per un'efficace gestione dei diversi percorsi clinico-assistenziali, la struttura è stata riorganizzata per aree di degenza, graduate per intensità di cura, seguendo una logica dipartimentale.

In questa nuova organizzazione l'individuazione del livello di cura e di assistenza richiesto dal paziente è conseguente ad una valutazione della complessità clinica e dell'intensità assistenziale, parametri tra loro interconnessi, ma non sempre sovrapponibili. L'obiettivo è quello di evitare l'erogazione a tutti i pazienti di un livello di cure "medio" abbassando di fatto il livello assistenziale per i pazienti più gravi ed elevando quello per i pazienti più stabili.

Con l'edificazione della nuova costruzione il nostro Dipartimento Cardiovascolare è stato collocato al secondo piano del cosiddetto "Blocco Sud".

Si ricorda che ogni piano si articola in sezioni che sono, a loro volta, identificate con livelli di intensità di cure diversificati per poter accogliere pazienti che presentano gradi differenti di complessità clinica ed intensità assistenziale.

L'organizzazione gestionale della sezione è di competenza infermieristica.

A ogni sezione è assegnata infatti un'equipe infermieristica che collaborerà con diverse équipes mediche, presenti in base alle loro discipline. Con questa impostazione le équipes mediche non ricevono un settore di degenza in dotazione esclusiva. Ne consegue che la gestione dei posti letto è di responsabilità infermieristica per meglio consentire l'integrazione del

percorso di ogni singolo paziente in settori contigui, ma diversificati per l'intensità di cura che garantiscono.

Durante il ricovero, infatti, il paziente, rispetto alle sue condizioni iniziali, potrà richiedere un aumento o una diminuzione del livello di cure necessario e conseguentemente dovrà essere assistito nella sezione che, per le risorse professionali presenti e la tecnologia in dotazione, meglio risponderà alle sue problematiche clinico-assistenziali.

In questa nuova organizzazione è il Coordinatore Infermieristico che acquisisce la responsabilità di assegnare il posto letto sulla base di criteri clinico-assistenziali concordati, utilizzando nuovi strumenti informativi che gli forniranno le necessarie informazioni.

Il Coordinatore Infermieristico sarà strettamente coadiuvato dall'Infermiere Case Manager. Si tratta di una figura infermieristica esperita, inserita da anni nelle strutture dell'AO Niguarda, appositamente formata per la gestione di problematiche clinico-assistenziali complesse che richiedono l'integrazione di diversi professionisti durante l'intero decorso del paziente. A tale scopo l'Infermiere Case Manager, conoscendo le condizioni clinico-assistenziali dei pazienti, costituirà il punto di riferimento del medico specialista.

Nella logica dell'ospedale *patient-focused*, l'équipe medica assicura i processi di diagnosi e cura per il singolo paziente integrandosi con i piani di assistenza infermieristici sviluppati nelle diverse sezioni. Sulla base di tale pianificazione all'Infermiere Case Manager è assegnata la responsabilità di favorire l'integrazione multidisciplinare, la continuità assistenziale nell'ambito del settore in cui il paziente è assistito e, qualora si renda necessario, il suo passaggio ad un settore di intensità diverso.

Nell'ambito infermieristico quindi il cambiamento che si sta oggi realizzando appare co-

me una logica conseguenza, come la naturale evoluzione di cambiamenti già avviati facendo leva su elementi, fortemente correlati, in grado di incidere sul livello qualitativo dell'erogazione dell'assistenza: la competenza professionale, la motivazione, le caratteristiche personali, i fattori sociali, fattori strutturali e logistici.

Tutti elementi che, in questa importante riorganizzazione, sono stati valutati ed analizzati, considerando criticità e potenzialità note, con l'obiettivo di avviare, ma soprattutto migliorare, il lavoro dei team già esistenti. Sono gruppi con professionalità e ruoli differenti che sanno integrare, nel rispetto delle proprie competenze, per il conseguimento di un obiettivo comune. È la condivisione degli obiettivi e del percorso intrapreso che renderà possibile la riuscita di questa "rivoluzione" e il miglioramento dei livelli assistenziali fino ad oggi raggiunti.

In questa prospettiva gli stimoli per il gruppo infermieristico sono molti e il confronto con altre esperienze nazionali ed internazionali non manca.

La logica che si sta sviluppando infatti ci fa avvicinare alle caratteristiche che contraddistinguono la cosiddetta "assistenza infermieristica avanzata", valorizzando il concetto di espansione della nostra funzione: approfondire conoscenze, affinare abilità e competenze tipiche della professione infermieristica.

Non si tratta di aggiungere attività nuove a quelle che tradizionalmente gli infermieri svolgono, ma di dare attuazione a quanto è già nel nostro patrimonio culturale. Alcuni esempi.

Quanti infermieri nei servizi sanitari del nostro paese hanno modo di esprimere appieno la propria professionalità e competenza nell'educazione alla salute sia verso le persone assistite sia verso i loro familiari? Per quanti è possibile, nella sede più appropriata, programmare e seguire le condizioni del paziente, valutarne i risultati raggiunti per predisporre la sua dimissione ed evitare, ad esempio, altri ripetuti e ravvicinati ricoveri ospedalieri?

Per operare in questo senso occorre conoscere la nostra realtà assistenziale, attraverso strumenti che ci consentano di valutare i bisogni di assistenza infermieristica dei pazienti, identificare l'intensità assistenziale che ne consegue correlando la prospettiva infermieristica con quella medica che invece focalizza la complessità clinica.

Per raggiungere questo obiettivo è stata avviata una *rilevazione specifica* con l'obiettivo di identificare criteri assistenziali per l'assegnazione del paziente ai diversi livelli di intensità di cura. Le fasi che si sono susseguite:

- predisposizione del progetto con la revisione della scheda per la rilevazione indice di intensità assistenziale (degenza e area critica) già in uso, da oltre 8 anni, nella struttura Low Care; le schede sono state predisposte avendo, come riferimento teorico, il Modello delle Prestazioni Infermieristiche adottato dal 2001 per l'elaborazione della documentazione infermieristica;
- hanno fatto seguito le valutazioni, due per ogni paziente facente parte del campione, quindi l'elaborazione ed analisi dei dati raccolti (tabelle I-III);
- su tale base sono stati individuati i criteri assistenziali e sviluppate le correlazioni con i parametri medici.

Il lavoro condotto ha consentito di identificare, per il paziente con indice di intensità assistenziale pari a 3/4, un primo criterio per il ricovero in High Care a cui se ne aggiungono ulteriori che, di norma, devono sussistere contemporaneamente, stante le condizioni cliniche, della persona assistita:

- monitoraggio multiparametrico continuo;
- rilevazione parametri vitali superiori a 4 rilevazioni nelle 24/h;

Tabella I Reparti cardiologici (n. 377 schede)

Indice intensità assistenziale	indice 1	indice 2	indice 3	indice 4
Prima rilevazione	47%	29%	23%	0,4%
Seconda rilevazione	33%	36,25%	26%	1,87%

Tabella II Reparti chirurgici (n. 131 schede)

Indice intensità assistenziale	indice 1	indice 2	indice 3	indice 4
Prima rilevazione	91%	4,62%	4,62%	0%
Seconda rilevazione	16%	17,68%	67%	0%

Tabella III Reparti area critica (n. 191 schede)

Indice intensità assistenziale	indice 1	indice 2	indice 3	indice 4
Prima rilevazione	0%	7,60%	55,74%	38%
Seconda rilevazione	0%	19,87%	52%	29,78%

- terapia praticata ad intervalli di 2/4 ore;
- infusione continua di amine, vasodilatatori, ecc. con relativi controlli di valori ematici in tempi ravvicinati;
- presenza di drenaggio toracico/catetere spinale.

Ne consegue che, qualora le condizioni del paziente migliorino, questi criteri perderanno di significatività e sarà pertanto possibile continuare la sua assistenza in settore ad un livello di intensità di cure inferiore.

Affinché la scheda di valutazione dell'indice di intensità assistenziale sia maggiormente specifica, sensibile, predittiva e quindi l'indice calcolato costituisca un valore appropriato, sia nel suo significato intrinseco sia in rapporto con gli indici medici, l'AO Ospedale Niguarda Ca' Granda, in particolare la Direzione Infermieristica e la s.c. Medicina 1 si sono fatte promotori di un progetto di ricerca che la Regione Lombardia ha accettato e finanziato: "La valutazione dell'intensità assistenziale e della complessità clinica in area medica". A questo progetto hanno aderito altre 7 Aziende con altrettante strutture di area medica.

È un Progetto che si ispira a quanto già previsto nel Piano Socio Sanitario Regionale 2007/2009 nell'ambito del quale si stabilisce (parte I, punto 1.11), tra le linee di intervento prioritario per la promozione del governo clinico, la "necessità che vi sia una condivisione multidisciplinare e che le capacità dei singoli professionisti siano adeguatamente integrate".

Sulla base degli elementi sopra descritti, la Direzione Generale Sanità della Regione Lombardia ha istituito nel 2008 un Gruppo di Approfondimento Tecnico "Medicina Interna" (GAT) con l'intento di sviluppare un modello di coordinamento per le strutture che si occupano di medicina interna. Tra gli obiettivi assegnati, è prioritario quello di promuovere uno studio sull'intensità di cure ove, fra gli obiettivi, si fa specifico riferimento alla definizione di parametri che caratterizzano l'intensità di cura in medicina interna.

In particolare gli obiettivi che orientano il Progetto:

- conoscere il livello di intensità assistenziale e del livello di complessità clinica, indagata in termini di criticità e gravità, richiesto dai pazienti ricoverati nelle strutture di degenza di

area medica individuando le percentuali dei pazienti che necessitano di cure ad alta, media e bassa intensità;

- valutare la possibile congruità tra la valutazione infermieristica dell'intensità assistenziale e la valutazione medica della complessità clinica;
- valutare l'appropriatezza dei tempi, previsti dal sistema di accreditamento lombardo, per la definizione delle risorse professionali necessarie.

Attualmente stiamo affrontando la fase conclusiva del progetto, condotto su un campione di oltre 1.000 pazienti, ognuno dei quali sottoposto, in prima e quarta giornata, a due valutazioni, infermieristica e medica. L'elaborazione dei risultati si concluderà a breve, ma già le prime analisi ci consentono di valutare positivamente l'esperienza condotta.

In conclusione il modello organizzativo che si sta attuando nell'AO Niguarda rafforza il suo ruolo all'interno di un sistema di assistenza complesso che, per essere funzionale, dovrebbe riuscire garantire la continuità delle cure alla persona assistita, attraverso un'organizzazione dei servizi a rete.

Lo sviluppo di queste esperienze e delle finalità qui appena descritte consentono di comprendere quale dovrà essere lo sviluppo della formazione dei professionisti sanitari nonché quello delle loro dinamiche inter-professionali.

L'Azienda Ospedaliera è nodo primario della rete sanitaria, ma è sempre uno dei tanti nodi di cui è composta. Senza la restante parte dei servizi, l'Azienda Ospedaliera non può essere in grado di funzionare correttamente poiché vedrebbe rivolgersi richieste improprie con l'erogazione di prestazioni a bassa complessità erogabili meglio, con minor disagio dei cittadini e a minor costo, in altre strutture del sistema.

In questa logica i professionisti sanitari, grazie alla loro formazione e all'organizzazione delle loro attività, devono essere in grado di integrarsi creando un "continuum" di assistenza sanitaria.

Fondamentale sarà inoltre la capacità di promuovere e sviluppare attività di ricerca in quanto costituiscono un formidabile moltiplicatore delle capacità assistenziali, stimolando la curiosità del sapere, il rinnovamento e l'aggiornamento continuo delle conoscenze. Da que-

sto punto di vista i nostri servizi sono un grande patrimonio di dati sulle condizioni di salute che costituisce, a sua volta, una grande risorsa per la ricerca e i progressi nelle conoscenze scientifiche.

Il risultato atteso è il miglioramento complessivo dei risultati delle cure erogate in termini di miglior salute dei cittadini e di utilizzo più efficiente delle risorse disponibili a favore della collettività.

BIBLIOGRAFIA

- ANESSI PESSINA E, CANTÙ E: L'aziendalizzazione della sanità in Italia. *Rapporto OASI 2006*, Milano, EGEA;457-493
- BARELLI P, PALLAORO G, PERLI S, STRIMMER S, ZATTONI ML: Modelli di organizzazione dell'assistenza: sono efficaci? *Assistenza infermieristica e Ricerca* 2006;25(1):35-41
- BARTOLOMEI C, CEI M: L'allocatione dei pazienti in un reparto di Medicina Interna organizzato per intensità di cure: lo studio ADOIT Tri-co (Triade di corridoio). *Italian Journal of Medicine* 2007;1(2):31-39
- BRIANI S, CORTESE E: L'ospedale per intensità di cure: aspetti teorici e problemi aperti. *Igiene e Sanità Pubblica* 2007;63:577-586
- CAVALIERE B, SNAIDERO D: Metodologia per la rilevazione della complessità assistenziale infermieristica: calcolo dell'indice di complessità assistenziale. *Management Infermieristico* 1999;1:32-36
- CEI M, BARTOLOMEI C, MUMOLI N: In-hospital mortality and morbidity of elderly medical patients can be predicted at admission by the Modified Early Warning Score: a prospective study. *International Journal of Clinical Practice* 2009;63(4): 591-595
- CHANG E, HANCOCK K, HICKMAN L, GLASSON J, DAVIDSON P: Outcomes of acutely ill older hospitalized patients following implementation of tailored models of care: A repeated measures (pre- and post-intervention) design. *Internal Journal of Nursing Studies* 2007;44:1079-1092
- CORRADINI A: I modelli organizzativi per le aziende USL: tradizione ed innovazione. *Mecosan* 1997;20: 17-33
- GAIA E, PONCINI D: Il dipartimento ospedaliero. Minerva Medica, Torino, 1999
- GRIFFITHS P, EDWARDS M, FORBES A, HARRIS R: Post-acute intermediate care in nursing-led units: a systematic review of effectiveness. *International Journal of Nursing Studies* 2005;42(1):107-116
- GRILLI R, TARONI F: Governo clinico. Governo delle organizzazioni sanitarie e qualità dell'assistenza. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 2004
- LEGA F: Dalla struttura alle persone: considerazioni su natura, finalità e ruolo. Ed. SIPIS: *Mecosan* 1999; 30:1-7
- MANZONI E: Storia e filosofia dell'assistenza infermieristica. Ed. Masson Italia, 1997
- MAURI M: Principi guida tecnici, organizzativi e gestionali per la realizzazione e la gestione degli Ospedali di alta tecnologia. *Supplemento Monitor* 2003; n. 6, Roma, ASSR,15-21
- MOISET C, VANZETTA M: Misurare l'assistenza - il SIPI: dalla progettazione all'applicazione. Ed. The MacGraw-Hill, Milano, 2009
- MOISET C, VANZETTA M, VALICELLA F: Misurare l'assistenza, un modello informativo della performance infermieristica. Ed. The MacGraw-Hill, Milano, 2003
- MORGAN RJ, WILLIAMS F, WRIGHT MM: An early warning scoring system for detecting developing critical illness. *Clinical Intensive Care* 1997;8:100
- NARDI R, SCANELLI G, BORIONI D, GRANDI M, SACCHETTI C, PARENTI M, FIORINO S, IORI I, DI DONATO C, AGOSTINELLI P, CIPOLLINI F, PELLICCIA G, CENTURIONI R, PONTORIERO L: The assesement of complexity in internal medicine patients. *Eur J Intern Med* 2007;18(4):283-287
- NICOSIA F: L'ospedale snello. Per una sanità a flusso controllato e intensità di cure. Editore Franco Angeli, 2008, Milano
- WEISSMAN C, KLEIN N: Who receive postoperative intensive and intermediate care? *Journal of Clinical Anesthesia* 2008;20:263-270

COME PUÒ ESSERE MODIFICATO EFFICACEMENTE IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE: DALL'IPERTENSIONE ARTERIOSA ALLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

Alessandro Capucci, Alessandro Marinelli

Università Politecnica delle Marche, Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti, Clinica di Cardiologia, Ancona

La stima del rischio cardiovascolare è un elemento chiave nel definire e identificare quali siano e che ruolo abbiano i fattori di rischio cardiovascolare, per identificare nuovi markers di rischio, nuovi potenziali bersagli delle terapie, e per ottimizzare la scelta dei pazienti candidati al trattamento, al fine di ottimizzare il costo-beneficio di ogni singolo intervento.

Nel corso degli ultimi decenni grazie a vasti studi di popolazione sono stati individuati numerosi di questi fattori di rischio, quali l'ipercolesterolemia, l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, il fumo, la familiarità per coronaropatia, cui risulta attribuibile un significativo incremento della probabilità di sviluppo di eventi cardiovascolari¹.

È interessante osservare come molti dei fattori di rischio per lo sviluppo di eventi cardiovascolari siano anche associati ad un maggior rischio di sviluppare fibrillazione atriale (FA) e come recentemente stia emergendo un approccio diverso anche per il trattamento di questa aritmia: la prevenzione.

La necessità di un approccio diverso è la diretta conseguenza dei risultati non sempre soddisfacenti ottenuti nel trattamento della FA, sia mediante l'utilizzo di farmaci antiaritmici, sia mediante le più recenti metodiche, quali ad esempio l'ablazione transcateretere, peraltro non scevri da rischi di complicanze ed effetti collaterali.

Sarebbe auspicabile poter intervenire correggendo i fattori di rischio cardiovascolari ed ottenere una consensuale riduzione dell'incidenza di FA nei pazienti a rischio, anche alla luce del fatto che l'impatto della FA sulla mortalità e morbilità, soprattutto legata ad eventi trombo-embolici, è maggiore proprio nei pazienti che presentano uno o più fattori di rischio cardiovascolare².

Tra i fattori di rischio associati sia all'aumento della incidenza di eventi cardiovascolari che a quello di sviluppare FA troviamo l'obesità, il fumo, la sindrome metabolica, il diabete melli-

to, le apnee ostruttive notturne, l'età avanzata e l'ipertensione arteriosa³⁻⁵.

L'ipertensione arteriosa è sicuramente la più comune tra queste condizioni, è spesso associata alla FA e sembra fisiopatologicamente legata al suo sviluppo, contribuendo in maniera determinante sia alla sua insorgenza che al rischio di recidive e di cronicizzazione⁶⁻⁸.

I meccanismi alla base della frequente associazione tra ipertensione arteriosa e FA sembrano essere numerosi, la maggior parte dei quali riconducibili all'aumento dello stress di parete esercitato sulle strutture atriali in condizioni quali la disfunzione diastolica e l'ipertrofia ventricolare, entrambi di comune riscontro nei pazienti ipertesi⁹.

Questo stretto legame tra ipertensione e FA è il presupposto per i numerosi studi mirati a valutare se un adeguato controllo della pressione arteriosa (PA) possa avere un effetto nel ridurre lo sviluppo o le recidive di FA. Questo approccio diverso, basato sulla prevenzione e finalizzato ad agire sui meccanismi fisiopatologici alla base della FA è stato definito come "upstream therapy".

Alla base di tale strategia non troviamo tuttavia soltanto il controllo della PA, ma un approccio più globale che considera i complessi e numerosi meccanismi coinvolti nella patologia cardiovascolare in senso lato, quali l'infiammazione, l'attivazione neuro-ormonale, il rimodellamento atriale.

Farmaci candidati per la cosiddetta terapia "upstream" comprendono gli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAA), le statine e gli acidi grassi polinsaturi omega-3.

Nessuna di queste categorie di farmaci possiede al momento attuale una specifica approvazione per il trattamento della FA, tuttavia essi sono ampiamente utilizzati nei pazienti con ipertensione arteriosa, coronaropatia e scompenso cardiaco, le condizioni più comunemente associate all'aritmia, e al momento attuale

stanno emergendo dati promettenti riguardo alla loro efficacia nella prevenzione della FA, soprattutto in alcune categorie di pazienti.

Iipertensione arteriosa e FA

Al momento attuale l'ipertensione arteriosa è il più frequente e potenzialmente modificabile fattore di rischio indipendente per FA¹⁰. Studi osservazionali hanno mostrato come l'ipertensione sia presente fino al 50-53% dei pazienti con FA¹¹, nel 14% come unico fattore causale individuabile¹⁰.

L'ipertensione arteriosa è associata a modificazioni strutturali e funzionali dell'atrio che sono strettamente associate alla FA, come l'ingrandimento atriale sinistro, le alterazioni della funzione contrattile atriale, le alterazioni delle proprietà elettrofisiologiche atriali e l'aumentata attività ectopica. L'aumento dello stress di parete è inoltre in grado di attivare molte vie molecolari, la più importante delle quali rappresentata dal sistema RAA, che contribuisce allo sviluppo della fibrosi atriale¹². Molti dati sono infatti a favore di un ruolo importante del sistema RAA nella genesi della FA¹³ e l'inibizione di questa via mediante farmaci attualmente utilizzati per l'ipertensione arteriosa potrebbe prevenirne l'insorgenza o ridurne le recidive¹⁴.

L'ipertrofia ventricolare sinistra, documentata mediante ECG o ecocardiogramma, è un importante fattore di rischio per FA, rischio che aumenta proporzionalmente alla severità dello spessore parietale del ventricolo sinistro^{8,10}.

Numerosi studi hanno mostrato come alcuni dei cambiamenti strutturali e funzionali che si verificano nell'ipertensione ed associati a maggior rischio di FA possano essere attenuati o ridotti mediante l'utilizzo di farmaci antiipertensivi. Tali farmaci, tra i quali troviamo calcio-antagonisti, diuretici, beta-bloccanti ed ACE-inibitori, si sono mostrati efficaci nel ridurre il grado di ipertrofia parietale¹⁵⁻¹⁷ e l'ingrandimento atriale sinistro¹⁸. Tuttavia questi studi non analizzavano l'impatto dei farmaci antiipertensivi nel ridurre l'incidenza di FA.

I maggiori dati disponibili riguardo agli effetti della terapia antiipertensiva sulla FA riguardano farmaci che inibiscono il sistema RAA.

Studi sperimentali hanno mostrato come la concentrazione di angiotensina II atriale aumenti durante FA¹⁹ e la stimolazione dei suoi

recettori favorisca lo stress ossidativo e l'infiammazione atriale²⁰. L'angiotensina II inoltre stimola cascate di segnali intracellulari che attivano protein-chinasi mitogene, favorendo l'ipertrofia dei miociti, l'apoptosi cellulare, e la proliferazione dei fibroblasti²¹. Anche il substrato elettrofisiologico atriale viene modificato da azioni indirette sui canali ionici²².

Basandosi su questi presupposti, sono stati effettuati studi successivi con modelli animali con risultati promettenti: l'inibizione del sistema RAA risultava in grado di prevenire l'insorgenza di FA in maniera indipendente dalla riduzione dei valori di PA^{23,24}, a testimoniare un'azione non solo antiipertensiva di queste molecole, quanto legata alla fisiopatologia stessa della aritmia.

Numerose analisi retrospettive di trials clinici hanno suggerito un effetto favorevole dei farmaci inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) e degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina (sartani) nella prevenzione sia primaria che secondaria della FA²², specialmente nei pazienti con ipertrofia o disfunzione ventricolare sinistra.

Riassumendo sinteticamente i principali dati emersi da questi studi:

- nella prevenzione primaria della FA nei pazienti **con scompenso cardiaco e ridotta FE ($\leq 35\%$)** il trandolapril, l'enalapril, il valsartan sono risultati efficaci in sottoanalisi degli studi TRACE (TRandolapril Cardiac Evaluation)²⁵, SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction)²⁶, Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial)²⁷ e CHARM (Candesartan in Heart Failure Assessment of the Reduction in Mortality and Morbidity)²⁸ rispettivamente, mentre il lisinopril si è rilevato inefficace nel sottostudio del GISSI-3 (che tuttavia includeva pazienti con infarto miocardico acuto)²⁹;
- nella prevenzione primaria della FA nei pazienti **con ipertensione arteriosa** il losartan è risultato efficace nel ridurre l'incidenza di FA rispetto alla terapia con atenololo nello studio LIFE (Losartan Intervention For Endpoint)³⁰, con riduzione anche degli eventi cerebrovascolari (nonostante paragonabili livelli di riduzione della PA); il valsartan è risultato efficace nel ridurre la nuova insorgenza di FA rispetto alla terapia con amlodipina nello studio VALUE (Valsartan Antihy-

- pertensive Long-term Use Evaluation)³¹; al contrario captopril, enalapril, lisinopril, ramipril non hanno mostrato significative differenze nella prevenzione della FA paragonati agli altri farmaci antiipertensivi³²;
- nella prevenzione secondaria delle recidive di FA **dopo efficace cardioversione elettrica** sono emersi risultati contrastanti, con un qualche vantaggio ottenuto con pretrattamento con lisinopril e con irbesartan o enalapril associati ad amiodarone³², mentre l'unico studio randomizzato e controllato disponibile ha mostrato l'inefficacia di candesartan nel prevenire le recidive dei pazienti con FA persistente dopo cardioversione elettrica³³;
 - nella prevenzione secondaria delle recidive nelle **forme parossistiche** due studi randomizzati hanno mostrato l'efficacia di losartan aggiunto ad amiodarone rispetto ad amlodipina ed amiodarone in pazienti con ipertensione arteriosa³⁴ e l'efficacia di losartan o perindopril aggiunti ad amiodarone rispetto al solo amiodarone in pazienti con FA "lone"³⁵.

Numerose meta-analisi sono inoltre disponibili in letteratura sull'argomento. Tra le più importanti troviamo quella condotta da Healey et Al¹⁴ analizzando 11 trials condotti su ACE-inibitori e sartani, 4 dei quali in pazienti con scompenso cardiaco, 3 in pazienti con ipertensione arteriosa, 2 in pazienti sottoposti a cardioversione elettrica, e 2 in pazienti con recente infarto miocardico. Su un totale di 56.308 pazienti, si è evidenziata una riduzione del rischio di FA pari al 28%. Tuttavia tale riduzione non era applicabile a tutte le classi di pazienti inclusi, con un beneficio riservato ai pazienti con scompenso cardiaco e sottoposti a cardioversione elettrica. Nessun vantaggio emergeva nel gruppo di pazienti con ipertensione arteriosa o infarto miocardico.

La più recente meta-analisi disponibile³⁶ ha incluso 23 trials per un totale di 87.048 pazienti. Riguardo alla prevenzione primaria, l'inibizione del sistema RAA è risultato efficace nei pazienti con scompenso cardiaco e nei pazienti con ipertensione arteriosa associata con ipertrofia ventricolare sinistra. Meno convincenti, se pur favorevoli, sono invece i risultati ottenuti nella prevenzione secondaria, soprattutto perché il trattamento con inibitori del sistema RAA sono stati spesso utilizzati in associazione

a farmaci antiaritmici, riducendo così la possibilità di evidenziare chiaramente un loro eventuale ed indipendente effetto favorevole.

Nonostante questi risultati promettenti, non tutti i dati disponibili vanno nella stessa direzione, generando dubbi sulla attendibilità dei risultati e soprattutto il bisogno di studi mirati condotti su larga scala, randomizzati e controllati con placebo.

Tra questi troviamo lo studio italiano GISSI-AF, che rappresenta il primo grande studio multicentrico, prospettico e randomizzato che ha valutato l'efficacia di tale tipo di trattamento nella prevenzione delle recidive di FA³⁷. In questo trial 1.442 pazienti con FA ricorrente, affetti da cardiopatia organica non valvolare (scompenso cardiaco, ridotta FE o coronaropatia), pregresso stroke o vasculopatia periferica, diabete mellito o ingrandimento atriale sinistro, sono stati randomizzati a valsartan o placebo. Il valsartan è stato somministrato a ciascun paziente in aggiunta al miglior trattamento attualmente disponibile, che includeva ACE-inibitori, betabloccanti e farmaci antiaritmici. Durante un follow-up di 1 anno il valsartan non si è rivelato superiore al placebo nella prevenzione delle recidive tachiaritmiche.

Risultati preliminari di un altro grande studio, lo studio ACTIVE-I (Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events), hanno mostrato che l'uso di irbesartan non riduce il burden di FA nei 9.016 pazienti arruolati, nonostante riduca le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco³⁸.

Al momento attuale possiamo quindi concludere che i risultati ottenuti dagli studi più recenti non sembrano confermare gli effetti favorevoli nel trattamento della FA degli inibitori del sistema RAA emersi da analisi retrospettive e meta-analisi. Tuttavia, prima di negare tale possibilità sono necessari ulteriori studi prospettici e randomizzati per stabilire definitivamente il vero potenziale terapeutico di tali farmaci e soprattutto per individuare le categorie di pazienti che ne potrebbero effettivamente beneficiare.

Terapia antiipertensiva per ridurre il rischio di stroke nei pazienti con FA

Oltre ad essere un fattore di rischio maggiore per lo sviluppo dell'aritmia, la presenza di

ipertensione aumenta il rischio di stroke, la complicanza più temibile nei pazienti con FA. Come ben noto, questi pazienti hanno un rischio di stroke da 3 a 6 volte maggiore rispetto alla popolazione dei soggetti sani^{39,40}. Tuttavia, la concomitante presenza dell'ipertensione aumenta ulteriormente il rischio di 2-3 volte⁴¹. Nello studio SPAF III (Stroke Prevention in Atrial fibrillation III) i pazienti con ipertensione arteriosa e FA presentavano un rischio annuale di stroke 3 volte maggiore dei pazienti con la sola FA (3.6% vs 1.1%)⁴².

Il ruolo dell'ipertensione nello sviluppo degli stroke cardio-embolici è stato correlato a vari meccanismi. Alcuni studi hanno mostrato come la sua presenza si associ a maggiore stasi a livello dell'auricola sinistra⁴³ e come la riduzione della PA sia in grado di fermare i processi di rimodellamento ventricolare e di ridurre il rischio di trombo-embolismo, specialmente nei soggetti anziani, nei quali il rischio di stroke è particolarmente aumentato⁴⁴. Anche i cambiamenti strutturali che si verificano nei pazienti ipertesi, quali la presenza di disfunzione ventricolare sinistra e l'ingrandimento atriale, sono stati identificati come fattori di rischio aggiuntivo per lo sviluppo di stroke nella FA⁴⁵.

La terapia cardine per la prevenzione dello stroke nei pazienti con FA è rappresentata dagli anticoagulanti orali, in grado di ridurre l'incidenza di stroke fino al 68%⁴².

Nei pazienti ipertesi tuttavia, anche l'uso dei farmaci antiipertensivi ha mostrato un effetto favorevole nella riduzione degli eventi cerebrovascolari, fino al 30-40%, sia in prevenzione primaria che secondaria⁴⁶. Alcuni studi hanno mostrato inoltre come l'utilizzo di target pressori più aggressivi, ed addirittura il trattamento di pazienti normotesi con ACE-inibitori, sia risultato efficace nel ridurre l'incidenza di stroke ed il numero di eventi cardiovascolari in generale⁴⁴⁻⁴⁹.

Basandoci su questi presupposti e considerato che i pazienti con FA rappresentano un gruppo di pazienti a rischio particolarmente elevato di stroke, sembrerebbe utile una terapia aggressiva per il controllo della PA.

Ma quale dovrebbe essere allora il target pressorio per considerare l'ipertensione come ben controllata nei pazienti con FA?

Dati emersi dagli studi SPORTIF (Stroke Prevention using an Oral Thrombin Inhibitor

in AF) III e V⁵⁰ come la pressione sistolica, piuttosto che la diastolica, sia il maggior predittore di stroke e che valori maggiori di 140 mmHg siano associati a rischio aumentato di stroke e di eventi embolici sistemici.

Tuttavia al momento attuale mancano dati solidi per raccomandare precisi target pressori nei pazienti con FA e pertanto sono necessari ulteriori studi mirati a questo scopo.

In conclusione, la contemporanea presenza di ipertensione arteriosa e FA aumenta il rischio di stroke in maniera maggiore rispetto alla presenza delle due condizioni separate. Un ottimale controllo della PA sembra quindi particolarmente importante in questi pazienti, al fine di ridurre le possibili e gravi conseguenze di entrambe queste condizioni, nonostante precisi target pressori restino ancora da definire.

Nuovi trattamenti per la FA e loro impatto sul rischio di eventi cardiovascolari

Recentemente dati promettenti stanno emergendo relativamente alla possibilità di nuovi trattamenti farmacologici per la FA e riguardo alla loro efficacia nel ridurre gli eventi cardiovascolari.

Le novità provengono principalmente da un nuovo antiaritmico derivato dall'amiodarone, il dronedarone, e da un nuovo anticoagulante orale, il dabigatran.

Il dronedarone è un composto derivato dalla deiodinazione dell'amiodarone, al fine di mantenere inalterate le proprietà antiaritmiche, minimizzando tuttavia la tossicità multi-organo e riducendo la prolungata emivita tipiche dell'amiodarone, che limitano le possibilità di impiego. Sono ormai disponibili numerosi studi riguardo all'efficacia di questo farmaco nel trattamento di tutte le forme di FA. Complessivamente il dronedarone è risultato più efficace del placebo nel prevenire le recidive di FA, ma meno efficace dell'amiodarone, pur essendo meno tossico e meglio tollerato⁵¹.

Il dato interessante, oltre alla provata efficacia antiaritmica, è legato ai dati emersi da studi post-hoc dei trials randomizzati che sembrerebbero evidenziare una capacità del farmaco nel ridurre il numero di ospedalizzazione e di morte nei pazienti con FA. Va sottolineato tut-

tavia come tale effetto favorevole sembri derivato esclusivamente da studi in cui i pazienti arruolati non presentavano scompenso cardiaco avanzato (NYHA III-IV) né ridotta frazione di eiezione. Il successivo studio ANDROMEDA infatti, mirato a valutare l'impatto del dronedarone sulla sopravvivenza proprio nei pazienti con scompenso cardiaco avanzato e disfunzione ventricolare sinistra, ha mostrato risultati negativi ed è stato pertanto interrotto precocemente⁵². Più recentemente il dronedarone ha mostrato di ridurre l'end-point primario combinato di morte per ogni causa ed ospedalizzazione per cause cardiovascolari nei pazienti con FA ed elevato rischio di stroke⁵³ e ulteriori meta-analisi e studi post-hoc sembrano rafforzare questo dato⁵⁴. Il dronedarone sembrerebbe addirittura ridurre il tasso di stroke in maniera indipendente dalla concomitante terapia anticoagulante o antiaggregante, tuttavia questo dato emerge esclusivamente da analisi post-hoc e come tale ha un valore limitato e necessita di ulteriori conferme⁵⁵.

Il dabigatran è un nuovo inibitore diretto orale della trombina la cui efficacia è stata recentemente valutata nello study RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy)⁵⁶. Tale studio ha incluso 18.113 pazienti con FA e almeno un fattore di rischio per stroke, randomizzati in cieco a dabigatran al dosaggio di 110 o 150 mg 2 volte al giorno o a warfarin somministrati in aperto. Dopo un follow-up medio di circa 2 anni, il dabigatran è risultato non inferiore al warfarin nel ridurre l'endpoint primario combinato, costituito dall'incidenza di ictus ed embolia sistemica.

Il risultato incoraggiante ottenuto in questo grande trial apre quindi nuove prospettive sul futuro della prevenzione degli eventi cerebrovascolari nei pazienti con FA, soprattutto in considerazione del possibile coinvolgimento nella prevenzione dello stroke di una rilevante

quota di pazienti che al momento attuale non vengono trattati con la terapia anticoagulante per problemi logistici o di ridotta compliance. Inoltre, altri studi sono in corso per valutare l'efficacia di altri farmaci anticoagulanti orali, quali gli inibitori del fattore Xa rivaroxaban, apixaban ed edoxaban, che potrebbero affiancarsi al dabigatran in un prossimo futuro e costituire ulteriori alternative terapeutiche per i pazienti con FA e a rischio di eventi embolici vascolari in generale.

Conclusioni

In conclusione la FA è un'aritmia molto frequente nella popolazione generale ed in fase di espansione dal punto di vista dell'incidenza, tenuto conto anche dell'allungamento della vita media.

Il trattamento precoce delle concause che la facilitano è pertanto il modo più vantaggioso dal punto di vista del rapporto costo/efficacia di azione terapeutica. I risultati degli studi effettuati con questo approccio tuttavia non sembrano confermare i presupposti teorici e fisiopatologici, ed i possibili vantaggi sembrerebbero limitati solo a particolari classi di pazienti. Restano inoltre ancora da definire precisi target terapeutici ed il momento in cui sia più appropriato intervenire per influire incisivamente sulla storia naturale della malattia.

Nonostante siano necessari ulteriori studi nella prevenzione della FA e la terapia ablativa rimanga ancora di nicchia per soggetti giovani ed altamente sintomatici, grandi progressi sono stati fatti in ambito terapeutico.

Nuovi farmaci antiaritmici infatti, quali il dronedarone, e antitrombotici come il dabigatran e derivati, stanno per modificare ed ampliare l'armamentario terapeutico, fornendo nuove speranze nel trattamento adeguato dei pazienti affetti da questa aritmia.

BIBLIOGRAFIA

1. WILSON PW, D'AGOSTINO RB, LEVY D, BELANGER AM, SILBERSHATZ H, KANNEL WB: Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97(18):1837-1847
2. GAGE BF, WATERMAN AD, SHANNON W et Al: Validation of clinical classification schemes for predicting stroke. Results from the national registry of atrial fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-2870
3. WANG TJ, PARISE H, LEVY D et Al: Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;292:2471-2477
4. THOMAS MC, DUBLIN S, KAPLAN RC et Al: Blood pressure control and risk of incident

- atrial fibrillation. *Am J Hypertens* 2008;21:1111-1116
5. KIRCHHOF P, BAX J, BLOMSTROM-LUNDQUIST C et Al: Early and comprehensive management of atrial fibrillation: proceedings from the 2nd AFNET/EHRA consensus conference on atrial fibrillation entitled 'research perspectives in atrial fibrillation'. *Europace* 2009 Jul;11(7):860-885
 6. LLOYD-JONES DM, WANG TJ, LEIP EP et Al: Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004 Aug 31;110(9):1042-1046
 7. BENJAMIN EJ, LEVY D, VAZIRI SM et Al: Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:840-844
 8. PSATY BM, MANOLIO TA, KULLER LH et Al: Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455-2461
 9. TSANG TS, GERSH BJ, APPLETON CP et Al: Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1636-1644
 10. KANNEL WB, WOLF PA, BENJAMIN EJ, LEVY D: Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82(suppl):2N-9N
 11. KRAHN AD, MANFREDA J, TATE RB, MATHEWSON FA, CUDDY TE: The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476-484
 12. POKHAREL S, VAN GEEL PP, SHARMA UC et Al: Increased myocardial collagen content in transgenic rats over-expressing cardiac angiotensin-converting enzyme is related to enhanced breakdown of N-acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro and increased phosphorylation of Smad2/3. *Circulation* 2004;110:3129-3135
 13. NATTEL S: New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002;415:219-226
 14. HEALEY JS, BARANCHUK A, CRYSTAL E et Al: Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1832-1839
 15. LIEBSON PR: Clinical studies of drug reversal of hypertensive left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens* 1990;3:512-517
 16. DAHLOF B, PENNERT K, HANSSON L: Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992;5:95-110
 17. SCHULMAN SP, WEISS JL, BECKER LC et Al: The effects of antihypertensive therapy on left ventricular mass in elderly patients. *N Engl J Med* 1990;322:1350-1356
 18. GOTTDIENER JS, REDA DJ, WILLIAMS DW, MATERSON BJ et Al: Effect of single-drug therapy on reduction of left atrial size in mild to moderate hypertension: comparison of six antihypertensive agents. *Circulation* 1998;98:140-148
 19. GASSANOV N, BRANDT MC, MICHELS G et Al: Angiotensin II-induced changes of calcium sparks and ionic currents in human atrial myocytes: potential role for early remodeling in atrial fibrillation. *Cell Calcium* 2006;39:175-186
 20. GRIENDLING KK, MINIERI CA, OLLERENSHAW JD, ALEXANDER RW: Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1994;74:1141-1148
 21. BURSTEIN B, NATTEL S: Atrial structural remodeling as an antiarrhythmic target. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008;52:4-10
 22. EHRLICH JR, HOHNLOSER SH, NATTEL S: Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. *Eur Heart J* 2006;27:512-518
 23. LASZLO R, EICK C, RUEB N et Al: Inhibition of the renin-angiotensin system: effects on tachycardia-induced early electrical remodeling in rabbit atrium. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2008;9:125-132
 24. LI D, SHINAGAWA K, PANG L et Al: Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation* 2001;104:2608-2614
 25. PEDERSEN OD, BAGGER H, KOBER L et Al: Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;100:376-380
 26. VERMES E, TARDIF JC, BOURASSA MG et Al: Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003;107:2926-2931
 27. MAGGIONI AP, LATINI R, CARSON PE et Al: Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005;149:548-557
 28. DUCHARME A, SWEDBERG K, PFEFFER MA et Al: Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006;152:86-92
 29. PIZZETTI F, TURAZZA F, FRANZOSI M et Al: Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction: The GISSI-3 data. *Heart* 2001;86:527-532
 30. WACHTTELL K, LEHTO M, GERDTS E et Al: Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Interven-

- tion For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:712-719
31. SCHMIEDER RE, KJELSDEN SE, JULIUS S et Al FOR THE VALUE TRIAL GROUP: Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens* 2008;26:403-411
 32. DORIAN P, SINGH BN: Upstream therapies to prevent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008;10 (S)H:H11-H31
 33. TVEIT A, GRUNDTVOLD I, OLUFSEN M et Al: Candesartan in the prevention of relapsing atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2007;120:85-91
 34. FOGARI R, MUGELLINI A, DESTRO M et Al: Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47:46-50
 35. YIN Y, DALAL D, LIU Z et Al: Prospective randomized study comparing amiodarone vs. amiodarone plus losartan vs. amiodarone plus perindopril for the prevention of atrial fibrillation recurrence in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006;27:1841-1846
 36. SCHNEIDER MP, HUA TA, BÖHM M et Al: Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(21):2299-2307
 37. DISERTORI M, LATINI R, BARLERA S et Al FOR THE GISSI-AF INVESTIGATORS: Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:1606-1617
 38. EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY: ACTIVE-I trial fails to meet primary endpoint. Sep 2 2009 <http://www.escardio.org/congresses/esc-2009/news/pages/active-i-trial.aspx> (consultato 30 Giugno 2010).
 39. WOLF PA, DAWBER TR, THOMAS HE JR, KANNEL WB: Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978;28:973-977
 40. WOLF PA, ABBOTT RD, KANNEL WB: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-988
 41. TOHGI H, TAJIMA T, KONNO T et Al: The risk of cerebral infarction in non-valvular atrial fibrillation: effects of age, hypertension and antihypertensive treatment. *Eur Neurol* 1991;31:126-130
 42. ATRIAL FIBRILLATION INVESTIGATORS: Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotics therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data of five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-1457
 43. SCHOBER KE, MAERZ I: Assessment of left atrial appendage flow velocity and its relation to spontaneous echocardiographic contrast in 89 cats with myocardial disease. *J Vet Intern Med* 2006;20:120-130
 44. CHALMERS J, CHAPMAN N: Progress in reducing the burden of stroke. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001;28:1091-1095
 45. THE STROKE PREVENTION IN ATRIAL FIBRILLATION INVESTIGATORS: Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. Echocardiographic features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992;116:6-12
 46. NEAL B, MACMAHON S, CHAPMAN N: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials: Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000;356:1955-1964
 47. HANSSON L, ZANCHETTI A, CARRUTHERS SG et Al: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial: HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-1762
 48. PROGRESS COLLABORATIVE GROUP: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,015 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-1041
 49. BOSCH J, YUSUF S, POGUE J et Al: Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 2002;324:699-702
 50. LIP GY, FRISON L, GRIND M, SPORTIF INVESTIGATORS: Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *EUR HEART J* 2007 Mar;28(6):752-759
 51. DOBREV D, NATTEL S: New antiarrhythmic drugs for treatment of atrial fibrillation. *Lancet* 2010;375:1212-1223
 52. KOBER L, TORP-PEDERSEN C, McMURRAY JJ et Al, FOR THE DRONEDARONE STUDY GROUP. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678-2687
 53. HOHNLOSER SH, CRIJNS HJ, VAN EICKELS M et Al, FOR THE ATHENA INVESTIGATORS. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668-678
 54. HOHNLOSER S, CONNOLLY S, VAN EICKELS M et Al: Effect of dronedarone on cardiovascular outcomes: a meta-analysis of five randomized controlled trials in 6157 patients with atrial fibrillation/flutter. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(suppl 1):A113
 55. CONNOLLY SJ, CRIJNS HJ, TORP-PEDERSEN C et Al, FOR THE ATHENA INVESTIGATORS. Analysis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg BID for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. *Circulation* 2009;120:1174-1180
 56. CONNOLLY SJ, EZEKOWITZ MD, YUSUF S et Al: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151

È APPROPRIATO INSERIRE LA STATINA NEL PANEL DEI PRESIDI FARMACOLOGICI PER LA GESTIONE DEL PAZIENTE CON EVENTO VASCOLARE ACUTO?

Achille Gaspardone, Giulio Stefanini, Fabio Menghini, Tiziana Cogliandro
UOC di Cardiologia, Dipartimento di Medicina Ospedale S. Eugenio, Roma

La terapia con statine si è dimostrata di fondamentale importanza per la riduzione del rischio cardiovascolare in prevenzione primaria e secondaria¹. Per quanto concerne la prevenzione secondaria, la maggior parte degli studi è stata inizialmente condotta in pazienti con cardiopatia ischemica stabilizzata^{2, 3}. Successivamente, in una serie di studi osservazionali condotti agli inizi del 2000 è stato rilevato un chiaro beneficio clinico della terapia con statine anche in pazienti con quadri acuti di ischemia miocardica; sono stati quindi disegnati una serie di studi controllati finalizzati a valutare l'effetto della terapia con dosi piene di statine in pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA).

Le statine nelle sindromi coronariche acute

Agli inizi del 2000 l'effetto della terapia con statine in pazienti con SCA è stato valutato in due studi osservazionali di grandi dimensioni. Nel primo studio, condotto in pazienti ricoverati per infarto miocardico acuto nel periodo 1995-1998 in 58 unità coronariche svedesi (Swedish Registry of cardiac Intensive Care – RIKSHIA), è stata confrontata la coorte dei pazienti sottoposti a terapia con statine durante il ricovero e/o alla dimissione ($n = 5.528$) con quella dei pazienti non sottoposti a tale trattamento ($n = 14.071$)⁴. A distanza di un anno è stata registrata all'analisi multivariata una significativa riduzione di mortalità nei pazienti sottoposti a trattamento con statine (4.0 vs 9.3%, $p = 0.001$; riduzione del rischio relativo del 25% con IC 0.63-0.89). Similmente, nell'analisi post-hoc degli studi GUSTO IIb e PURSUIT, nei quali sono stati reclutati pazienti con infarto miocardico acuto con ST sopraslivellato (STEMI) e sottoslivellato (NSTEMI), quelli sottoposti a terapia con statine durante la fase acuta ($n = 3.653$) hanno presentato una mortalità a 30 giorni e a 6 mesi significativamente in-

feriore rispetto ai pazienti non sottoposti a terapia con statine ($n = 17.156$) (rispettivamente 0.5 vs 1.0%, $p = 0.001$ e 1.7 vs 3.5%, $p < 0.0001$) con una riduzione media del rischio relativo di circa il 45%⁵. Questi dati sono successivamente stati confermati nel registro Euro Heart Survey 2000-2001 nel quale 10.484 pazienti con STEMI sono stati confrontati sulla base dell'impiego di statine nelle prime 24 ore dal ricovero⁶. Nei pazienti sottoposti a tale trattamento precoce ($n = 1.426$) la mortalità a 7 e 30 giorni è stata inferiore rispetto ai non trattati rispettivamente dell'84 e 56%. Infine nell'analisi del National Registry of Myocardial Infarction, un database osservazionale coinvolgente 1.230 ospedali nordamericani, nel quale sono stati registrati i dati di 300.823 pazienti con infarto miocardico acuto, è stato osservato che l'inizio della terapia con statine entro 24 ore dal ricovero conferisce una protezione in termini di riduzione della mortalità, simile alla terapia cronica effettuata precedentemente al ricovero con una riduzione del rischio relativo di morte del 55%⁷. In questo studio è stato inoltre osservato un significativo aumento di mortalità (del 25%) nei pazienti in cui la terapia con statine veniva interrotta durante il ricovero. Nel loro complesso questi dati, benché ottenuti in studi non controllati, hanno tuttavia inequivocabilmente indicato che nei pazienti con SCA:

1. la terapia con statine a dosi standard ed iniziata durante il ricovero è efficace nel ridurre la mortalità a breve e medio termine;
2. tanto più precoce è l'inizio della terapia (entro 24 ore dal ricovero) tanto maggiore ne è l'efficacia;
3. la terapia con statine nei pazienti già in trattamento non deve mai essere sospesa onde evitare pericolosi effetti *rebound*;
4. l'effetto benefico della terapia con statine sembra evidenziarsi anche prima che si rea-

lizzi una riduzione clinicamente significativa dei livelli plasmatici di colesterolo facendo quindi ipotizzare effetti non direttamente collegabili alla riduzione dei lipidi (effetti lipido-indipendenti)⁸.

Queste evidenze, ottenute fundamentalmente in registri di ampia numerosità, hanno posto le basi per disegnare una serie di studi controllati in cui è stato valutato l'effetto della somministrazione precoce di alte dosi di statine nei pazienti con SCA.

La terapia con statine ad "alte dosi" nelle sindromi coronariche acute

Il primo trial controllato finalizzato a valutare l'efficacia di un alto dosaggio di una statina (atorvastatina 80 mg) in pazienti con sindrome coronarica acuta è stato lo studio MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering)⁹. Nel MIRACL sono stati reclutati 3.086 pazienti con SCA NSTEMI, randomizzati e trattati entro 4 giorni dal ricovero. L'endpoint primario era il composito di morte, infarto non fatale, arresto cardiaco e ricorrenza di sintomatologia ischemica, con un follow-up di 16 settimane. I risultati del MIRACL hanno evidenziato una riduzione significativa del rischio relativo pari al 16% dell'incidenza di endpoint primario nel gruppo trattato con atorvastatina. Questo beneficio è stato principalmente dovuto alla riduzione del 26% della ricorrenza di sintomatologia ischemica. Tra gli endpoint secondari dello studio è da evidenziare una riduzione del 50% circa, seppur ai limiti della significatività statistica, dell'incidenza di stroke nel gruppo trattato con atorvastatina ad alte dosi.

Nel 2004 è stato pubblicato lo studio A-to-Z (Phase Z of the Aggrastat to Zocor)¹⁰. Gli Autori dell'A-to-Z hanno reclutato 4.497 pazienti acuti con l'obiettivo di confrontare un trattamento con simvastatina intensivo e precoce rispetto ad un trattamento moderato e più tardivo in pazienti con SCA. I pazienti quindi sono stati randomizzati in un gruppo di studio trattato con 40 mg di simvastatina per 1 mese seguita da 80 mg per il periodo successivo, ed un gruppo di controllo trattato con placebo per 4 mesi seguito da simvastatina 20 mg. L'endpoint primario dello studio era il composito di

morte cardiovascolare, infarto non fatale, nuovo ricovero per SCA e stroke, con un follow-up medio di 721 giorni. Anche in questo caso i risultati del trial non hanno mostrato alcuna differenza nell'incidenza di endpoint primario tra i due gruppi. Tuttavia, in un'analisi post-hoc, che prendeva in considerazione solamente l'intervallo tra i 4 mesi e la fine del follow-up, è stata osservata una riduzione significativa del rischio relativo pari al 25% dell'incidenza di endpoint primario nel gruppo trattato intensivamente.

Lo studio PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) rappresenta un punto di riferimento per lo studio del trattamento intensivo con statine nelle SCA¹¹. Questo trial aveva, infatti, l'obiettivo di dimostrare un beneficio maggiore nel ridurre i livelli di LDL sotto i 70 mg/dL, rispetto ad un target < 100 mg/dL in pazienti con SCA. Nel PROVE-IT sono stati randomizzati 4.162 pazienti entro 10 giorni dall'evento acuto in due gruppi di trattamento: atorvastatina 80 mg e pravastatina 40 mg. Il follow-up medio dello studio è stato di 24 mesi. L'endpoint primario era il tempo dalla randomizzazione al verificarsi di morte, infarto, angina instabile o rivascolarizzazione. I risultati dello studio hanno evidenziato una riduzione del 16% dell'incidenza di endpoint primario a vantaggio del gruppo trattato con atorvastatina. Bisogna inoltre sottolineare che un'analisi tempo-beneficio del PROVE-IT pubblicata in un secondo momento ha dimostrato che il vantaggio del trattamento intensivo era evidente già 30 giorni dopo il reclutamento e incrementava nel periodo successivo¹².

I differenti risultati ottenuti nello studio A-to-Z e PROVE-IT, i due studi più importanti per la valutazione dell'efficacia clinica della terapia con alte dosi di statine rispetto alla terapia con dosi standard, sono stati oggetto di numerose analisi e valutazioni¹³. Di fatto nello studio A-to-Z, al contrario dello studio PROVE-IT, non è stato evidenziato alcun beneficio nella fase acuta (primi 4 mesi) dell'impiego della simvastatina a dosi piene. Benché parte delle differenze possano essere ricollegate alle differenze farmacologiche delle statine utilizzate, l'atorvastatina e la simvastatina, sono state ipotizzate altre spiegazioni. I pazienti dell'A-

to-Z erano complessivamente più ad alto rischio rispetto a quelli del PROVE-IT e rispetto a questi ultimi sono stati sottoposti meno frequentemente e più tardivamente a rivascolarizzazione coronarica. Stupisce tuttavia il fatto che benché l'entità della riduzione dell'LDL colesterolo a 30 giorni fosse maggiore nello studio A-to-Z rispetto al PROVE-IT e i valori di LDL colesterolo fossero sostanzialmente sovrapponibili nei gruppi a trattamento intensivo dopo 30 giorni, sia stata evidenziata una così rilevante differenza in termini di eventi cardiovascolari precoci nei due studi. Un dato di estremo interesse è costituito dal fatto che nello studio PROVE-IT ma non nello studio A-to-Z sia stata osservata una riduzione molto precoce dei livelli plasmatici di proteina C reattiva (PCR). Quest'ultima è una ben nota proteina infiammatoria della fase acuta e, nei pazienti con SCA, è stato dimostrato che alti livelli di PCR al momento del ricovero si associano ad una prognosi peggiore¹⁴. È stato ipotizzato pertanto che la differenza nell'*outcome* precoce di questi due studi potesse essere collegato ad un effetto "anti-infiammatorio" più rapido dell'atorvastatina rispetto alla simvastatina, un effetto peraltro non direttamente associato alla riduzione dei lipidi plasmatici. Di fatto a medio e lungo termine entrambe le statine hanno presentato un effetto sovrapponibile in termini di riduzione della PCR con analogo riduzione degli eventi cardiovascolari. Successivamente, nel 2006, Hulthen et Al, hanno condotto un'accurata meta-analisi comprendente 13 studi per complessivi 17.963 pazienti in cui era stato valutato l'effetto della terapia a dosi piene con statine nei pazienti con SCA. Questa meta-analisi ha dimostrato l'efficacia della terapia con statine ad alte dosi somministrata precocemente con una riduzione significativa di eventi e di morte cardiovascolare a 6 mesi di follow-up¹⁵.

Le statine nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione percutanea

Attualmente, la maggior parte dei pazienti con SCA viene sottoposta ad angiografia coronarica e a rivascolarizzazione percutanea (PCI). Negli ultimi anni, una serie di studi in pazienti sottoposti a PCI ha suggerito un potenziale effetto miocardio-protettivo periprocedurale

delle statine (PCI facilitata con statine)¹⁶⁻¹⁸. È interessante osservare che il beneficio della sopravvivenza è stato più marcato nei pazienti con livelli di PCR elevata al momento del reclutamento, suggerendo che l'infiammazione possa giocare un ruolo importante nella prognosi dei pazienti sottoposti a PCI¹⁷⁻¹⁹. A conferma dell'utilità della somministrazione delle statine ad alte dosi in fase pre-procedurale nei pazienti con SCA vi sono due analisi post-hoc che dimostrano un maggior beneficio nei pazienti con SCA sottoposti a PCI rispetto ai pazienti trattati non invasivamente^{13,20}.

Più recentemente, la serie degli studi ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) e ARMYDA-RECAPTURE hanno dato un importante contributo nell'evidenziare il vantaggio del trattamento con statine ad alte dosi nei pazienti sottoposti a PCI in termini di riduzione del danno ischemico periprocedurale²¹⁻²³. Nello studio ARMYDA, 153 pazienti con cardiopatia ischemica cronica sono stati randomizzati 7 giorni prima della procedura di angioplastica in due gruppi, rispettivamente trattati con atorvastatina ad alte dosi (80 + 40 mg) o con placebo. I risultati dello studio hanno dimostrato che la terapia con atorvastatina pre-procedurale riduce in modo consistente (circa del 70%) e statisticamente significativo sia la sofferenza ischemica periprocedurale che l'infarto periprocedurale²¹. L'effetto positivo del trattamento pre-procedurale di alte dosi di atorvastatina è stato successivamente dimostrato anche in pazienti con SCA²². Nello studio ARMYDA-RECAPTURE è stato studiato il potenziale vantaggio di un *reload* con alte dosi di atorvastatina prima di una procedura di angioplastica in pazienti già in trattamento con dosi moderate di statine²³. In quest'ultimo studio sono stati reclutati 383 pazienti con cardiopatia ischemica cronica o con SCA NSTEMI già in terapia con statine, e randomizzati in un gruppo di studio a cui veniva somministrato un *reload* con 80 mg di atorvastatina 12 ore prima della procedura di angioplastica seguiti da 40 mg pre-procedurali o placebo, e un gruppo di controllo trattato con placebo. Entrambi i gruppi sono stati dimessi in terapia con atorvastatina 40 mg/die. L'endpoint primario era l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori a 30 giorni, intesi come il composito

di morte cardiaca, infarto e rivascolarizzazione non programmata. I risultati di questo studio hanno mostrato una riduzione del 60% dell'incidenza dell'endpoint primario statisticamente significativa nel gruppo sottoposto al *re-load* con 80 mg di atorvastatina rispetto al gruppo trattato con placebo. Questo beneficio è stato sostanzialmente dovuto alla riduzione degli infarti periprocedurali. È interessante notare che l'analisi multivariata dei dati dell'ARMYDA-RECAPTURE ha identificato il *re-load* di atorvastatina come predittore indipendente della riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori specialmente nel sottogruppo con SCA-NSTEMI, con una riduzione relativa del rischio dell'82%.

I meccanismi alla base dell'effetto cardioprotettivo delle statine ad alte dosi nei pazienti sottoposti a PCI sono al momento ipotetici. Certamente esiste un'ampia evidenza in letteratura sugli effetti anti-infiammatori, anti-trombotici, endotelio-protettivi esercitati dalle statine. Quanto di questi effetti sia indipendente dall'influenza sul metabolismo lipidico intracellulare non ha al momento una risposta definitiva. Un dato interessante tuttavia, è rappresentato dall'osservazione che le statine esercitano un effetto miocardio-protettivo indipendentemente dalle procedure percutanee coronariche. Infatti, anche in pazienti sottoposti a chirurgia non coronarica, le statine sono in grado di produrre un effetto cardioprotettivo dose-dipendente limitando il rilascio dei *marker* di danno miocardico CK-MB e Tn²⁴. Queste osservazioni suggeriscono che verosimilmente il meccanismo attraverso cui le statine esercitano un effetto miocardio-protettivo è

in parte indipendente dalla procedura percutanea stessa ma verosimilmente mediato da un effetto diretto sul miocardio stesso che viene reso più resistente all'insulto ischemico di qualsiasi origine. L'ipotesi di lavoro è che le statine possano esercitare un effetto molto simile al preconditioning, un meccanismo di protezione che rende il miocardio più resistente a successivi insulti ischemici dopo una ischemia iniziale. È stato dimostrato che le statine siano dei forti attivatori dei canali del potassio ATP-dipendenti, i canali la cui attivazione è alla base del fenomeno del preconditioning²⁵. La dimostrazione dell'attivazione di questi canali da parte delle statine durante PCI potrebbe spiegare gran parte dei loro effetti protettivi precoci.

Conclusioni

Esiste un'ampia evidenza in letteratura a sostegno dell'uso precoce di statine ad alte dosi nei pazienti con SCA. L'insieme delle evidenze ha avuto concreta applicazione nelle linee guida più recenti che raccomandano l'utilizzo precoce delle statine indipendentemente dai livelli plasmatici di colesterolo al ricovero. Nei pazienti sottoposti a PCI le statine potrebbe avere un'ulteriore azione protettiva aumentando la resistenza del miocardio all'insulto ischemico. Rimane aperto il problema relativo alla durata del trattamento con alte dosi di statine dopo la stabilizzazione del quadro clinico. In tale contesto, la strategia più ragionevole al momento, sembra quella di mirare al raggiungimento dei valori di LDL colesterolo raccomandati dalle attuali linee guida.

BIBLIOGRAFIA

1. LAROSA JC, HE J, VUPPUTURI S: Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;282:2340-2346
2. Scandinavian simvastatin survival study investigators. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-1389
3. The Heart Protection Study Investigators. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
4. STENESTRAND U, WALLENTIN L: Early revascularisation and 1-year survival in 14-day survivors of acute myocardial infarction: a prospective cohort study. *Lancet* 2002 Nov 16;359:1805-1811
5. ARONOW HD, TOPOL EJ, ROE MT et Al: Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. *Lancet* 2001;375:1063-1068
6. LENDERINK T, BOERSMA E, GITT AK, ZEYMER U, WALLENTIN L, VAN DE WERF F, HASDAI D, BEHAR S, SIMOONS ML: Patients using statin treatment within 24 h after admission for ST-elevation acute coronary syndromes had lower mortality than non-users: a report from the first Euro Heart Survey on acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2006;27(15):1799-1804
7. FONAROW GC, WRIGHT RS, SPENCER FA, FREDRICK PD, DONG W, EVERY N, FRENCH WJ; National Registry of Myocardial Infarction 4 Investigators. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol* 2005;96(5):611-616
8. RAY KK, CANNON CP: The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2005 Oct18;46(8):1425-1433
9. SCHWARTZ GG, OLSSON AG, EZEKOWITZ MD, GANZ P, OLIVER MF, WATERS D, ZEIHNER A, CHAITMAN BR, LESLIE S, STERN T: Effects of atorvastatin on early recurrent ischaemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-1718
10. DE LEMOS JA, BLAZING MA, WIVIOTT SD, LEWIS EF, FOX KA, WHITE HD, ROULEAU JL, PEDERSEN TR, GARDNER LH, MUKHERJEE R, RAMSEY KE, PALMISANO J, BILHEIMER DW, PFEFFER MA, CALIFF RM, BRAUNWALD E: Early intensive vs. a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307-1316
11. CANNON CP, BRAUNWALD E, MCCABE CH, RADER DJ, ROULEAU JL, BELDER R, JOYAL SV, HILL KA, PFEFFER MA, SKENE AM, for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004 8;350(15):1495-1504
12. RAY KK, CANNON CP, MCCABE CH, CAIRNS R, TONKIN AM, SACKS FM, JACKSON G, BRAUNWALD E: Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1405-1410
13. WIVIOTT SD, DE LEMOS JA, CANNON CP, BLAZING M, MURPHY SA, MCCABE CH, CALIFF R, BRAUNWALD E: A tale of two trials: a comparison of the post-acute coronary syndrome lipid-lowering trials A to Z and PROVE IT-TIMI 22. *Circulation* 2006 21;113(11):1406-1414
14. LINDAHL B, TOSS H, SIEGBAHN A, VENGE P, WALLENTIN L: Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000;343(16):1139-1147
15. HULTEN E, JACKSON JL, DOUGLAS K, GEORGE S, VILLINES TC: The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166(17):1814-1821
16. GASPARDONE A, VERSACI F, PROIETTI I, TOMAI F, ALTAMURA L, SKOSSYREVA O, CHIARIELLO L: Effect of atorvastatin (80 mg) initiated at the time of coronary artery stent implantation on C-reactive protein and six-month clinical events. *Am J Cardiol* 2002;90(7):786-789
17. CHAN AW, BHATT DL, CHEW DP, QUINN MJ, MOLITERNO DJ, TOPOL EJ, ELLIS SG: Early and sustained survival benefit associated with statin therapy at the time of percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;105:691-696
18. CHAN AW, BHATT DL, CHEW DP, REGINELLI J, SCHNEIDER JP, TOPOL EJ, ELLIS SG: Relation of inflammation and benefit of statins after percutaneous coronary interventions. *Circulation* 2003;107:1750-1756
19. VERSACI F, GASPARDONE A, TOMAI F, CREA F, CHIARIELLO L, GIOFFRÈ PA: Predictive value of C-reactive protein in patients with unstable angina pectoris undergoing coronary artery stent implantation. *Am J Cardiol* 2000;85(1):92-95
20. GIBSON CM, PRIDE YB, HOCHBERG CP, SLOAN S, SABATINE MS, CANNON CP; TIMI STUDY GROUP: Effect of intensive statin therapy on clinical outcomes among patients undergoing percuta-

- neous coronary intervention for acute coronary syndrome. PCI-PROVE IT: A PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(24):2290-2295
21. PASCERI V, PATTI G, NUSCA A, PRISTIPINO C, RICCHI G, DI SCIASCIO G; ARMYDA INVESTIGATORS: Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2004;110:674-678
 22. PATTI G, PASCERI V, COLONNA G, MIGLIONICO M, FISCHETTI D, SARDELLA G, MONTINARO A, DI SCIASCIO G: Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007 Mar 27;49(12):1272-1278
 23. DI SCIASCIO G, PATTI G, PASCERI V, GASPARDONE A, COLONNA G, MONTANARO A: Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:558-565
 24. FERINGA HH, SCHOUTEN O, KARAGIANNIS SE, BRUGTS J, ELHENDY A, BOERSMA E, VIDAKOVIC R, VAN SAMBEEK MR, NOORDZIJ PG, BAX JJ, POLDERMANS D: Intensity of statin therapy in relation to myocardial ischemia, troponin T release, and clinical cardiac outcome in patients undergoing major vascular surgery. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(17):1649-1656
 25. MENSAH K, MOCANU MM, YELLON DM: Failure to protect the myocardium against ischemia/reperfusion injury after chronic atorvastatin treatment is recaptured by acute atorvastatin treatment: a potential role for phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten? *J Am Coll Cardiol* 2005 Apr 19;45(8):1287-1291

NUOVI DATI CON IVABRADINA: DALL'EVIDENCE BASED MEDICINE ALLA PRATICA CLINICA

Marco Metra, Silvia Bugatti, Valentina Carubelli, Carlo Lombardi, Luca Bettari, Valentina Lazzarini, Elena Pezzotti, Marianna Adamo, Laura Lupi, Rossella Danesi, Livio Dei Cas

Cardiologia, Dipartimento di Medicina sperimentale ed applicata; Università e Spedali Civili, Brescia

Il ruolo della frequenza cardiaca nelle malattie cardiovascolari

Significato prognostico

Diversi studi hanno dimostrato il ruolo prognostico negativo dell'elevata frequenza cardiaca (FC) a riposo sia nella popolazione generale sia, in particolare, nei pazienti con malattie cardiovascolari. La tachicardia si associa ad aumentata mortalità¹⁻³; la relazione tra FC a riposo e mortalità è indipendente rispetto a tutti gli altri fattori di rischio ed è stata dimostrata sia nei soggetti inizialmente esenti da patologie cardiovascolari sia nei pazienti con ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, disfunzione ventricolare sinistra ed insufficienza cardiaca (IC)⁴⁻⁸.

Nella maggior parte delle analisi la FC è stata trattata come una variabile di tipo categorico confrontando il rischio cardiovascolare tra

pazienti con valori di FC superiori o inferiori ad un determinato valore soglia. Più recentemente, si è osservato come la relazione tra FC e mortalità possa essere, così come per altri fattori di rischio (pressione arteriosa, colesterolemia) di tipo continuo, senza un chiaro valore soglia⁹. È tuttavia ancora controverso se la relazione tra FC e rischio cardiovascolare sia lineare, per cui un ulteriore calo della FC, ad esempio, da 70/min a 60/min può determinare un'ulteriore diminuzione del rischio, oppure a J, se non addirittura ad U, per cui un calo della FC al di sotto di certi valori non avrebbe alcun effetto favorevole. Ad esempio, ad un'analisi nello studio BEAUTIFUL (morbidity Evaluation of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction), la relazione tra FC ed eventi cardiovascolari era presente solo per FC > 70/min (figura 1)¹⁰.

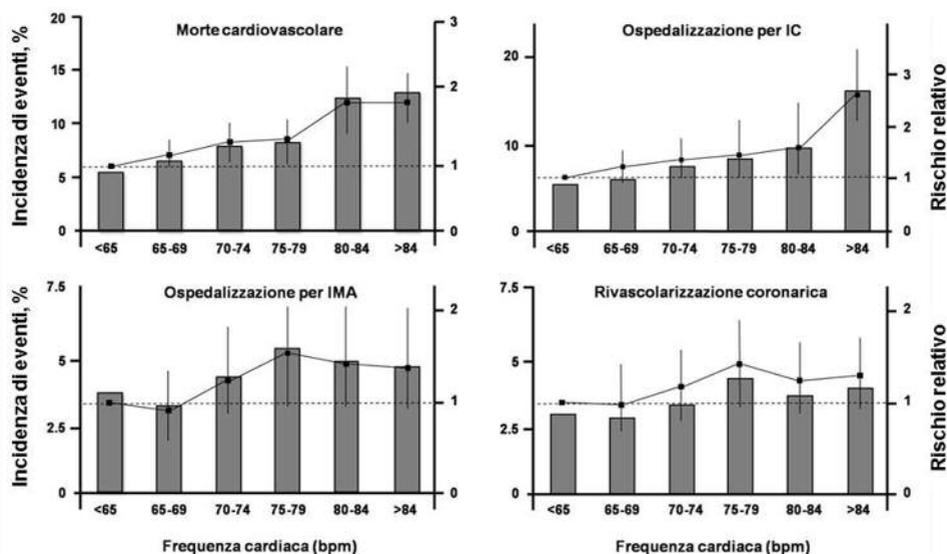


Figura 1 Incidenza di eventi (istogrammi, valori sull'asse verticale a sinistra) e rischio relativo con intervalli di confidenza (IC) del 95% (liness, valori sull'asse verticale a destra) in base ai valori di frequenza cardiaca iniziale nei pazienti randomizzati a placebo arruolati nello studio BEAUTIFUL. I valori di rischio relativo e IC 95% sono calcolati rispetto al gruppo con FC < 65 bpm. Modificata da Fox et Al¹⁰.

Oltre ai valori assoluti di FC a riposo, anche la risposta allo sforzo della FC^{6,8}, così come le sue variazioni nel tempo, hanno un valore prognostico. In uno studio condotto su 5.139 soggetti senza segni di malattie cardiovascolari, seguiti per > 20 anni, i soggetti con calo della FC hanno avuto, rispetto a quelli in cui la FC era rimasta invariata, una minor mortalità (rischio relativo [RR] 0.86, CI 95%, 0.74-1.00, $p=0.05$) mentre i soggetti con aumento della FC hanno avuto un incremento del rischio (RR 1.19, CI 95%, 1.04-1.37, $p<0.012$)¹¹.

Meccanismi

I meccanismi con cui la tachicardia può favorire la progressione delle malattie cardiovascolari e la loro riacutizzazione sono molteplici e comprendono la progressione e instabilizzazione della placca aterosclerotica, l'aumento del consumo miocardico di ossigeno e la riduzione del suo apporto per riduzione della durata della fase diastolica e quindi del tempo di perfusione coronarica. Nel cuore insufficiente, la tachicardia ha un effetto inotropo negativo diretto, a causa del rallentamento dei processi di trasferimento intracellulare del calcio e, a causa dell'aumento del consumo miocardico di ossigeno e del maggiore dispendio energetico miocardico, potrebbe favorire l'accelerazione dei processi di necrosi ed apoptosi e la progressione della disfunzione cardiaca⁸.

Trattamento

I calcio-antagonisti non diidropiridinici ed i beta-bloccanti riducono la frequenza cardiaca ed anche, se non soprattutto, grazie a questo loro effetto sono ampiamente utilizzati nel trattamento delle principali malattie cardiovascolari. I beta-bloccanti sono i farmaci di prima scelta, per i loro dimostrati effetti favorevoli sulla prognosi, sia nei pazienti con cardiopatia ischemica, angina pectoris e pregresso infarto, che nei pazienti con IC. I calcio-antagonisti possono essere impiegati nei pazienti con angina pectoris stabile e normale funzione ventricolare sinistra che non tollerano i beta-bloccanti, ma sono controindicati, per i loro effetti sfavorevoli sulla sopravvivenza e sull'incidenza di episodi di peggioramento dell'IC, nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e con IC^{8,12,13}.

L'indicazione alla terapia beta-bloccante resta, quindi, senza alternative in molte condizioni, in particolare quando è presente disfunzione ventricolare sinistra. Molto è stato fatto per favorire l'impiego della terapia beta-bloccante e questo ha certamente contribuito all'attuale miglioramento della prognosi dei pazienti con pregresso infarto e con IC. I beta-bloccanti restano, tuttavia, controindicati in un 10-20% dei pazienti a causa di importanti comorbidità quali broncopneumopatia cronica ostruttiva, soprattutto se con componente asmatica, arteriopatia periferica, bradicardia e/o ipotensione arteriosa. Inoltre, un altro 10-20% dei pazienti non li tollera o li tollera solo a dosi ridotte, non ottimali, a causa degli effetti collaterali (ipotensione, astenia, impotenza ecc.). È così che, nonostante si sia avuta negli ultimi anni un considerevole aumento delle prescrizioni della terapia beta-bloccante, la maggioranza dei pazienti continua ad assumerli a dosaggi inferiori al 50% di quelli giudicati come ottimali e dimostratisi efficaci negli studi clinici controllati.

Esiste quindi la necessità di avere farmaci impiegabili in alternativa ai beta-bloccanti nei pazienti che non li tollerano e che possano essere associati ad essi nei pazienti che li assumono a dosaggi ridotti e che restano tachicardici. È su queste basi che sono stati iniziati gli studi con inibitori della corrente I_f , ivabradina in particolare, per il trattamento dei pazienti cardiopatici.

Riduzione della frequenza cardiaca mediante modulazione della corrente I_f : aspetti farmacologici dell'ivabradina

Meccanismo d'azione

L'ivabradina è il capostipite di una nuova categoria di farmaci ad azione bradicardizzante in grado di inibire in modo selettivo e dose-dipendente la corrente "funny" (I_f) a livello delle cellule pacemaker del nodo seno-atriale. L'inibizione di questa corrente, la cui scoperta è merito anche della ricerca italiana¹⁴⁻¹⁹, determina un rallentamento della depolarizzazione spontanea delle cellule del nodo seno-atriale con conseguente bradicardia (figura 2).

L'ivabradina non agisce sugli altri canali ionici, a differenza dei farmaci tradizionalmente impiegati per ridurre la FC, quali i beta-bloc-

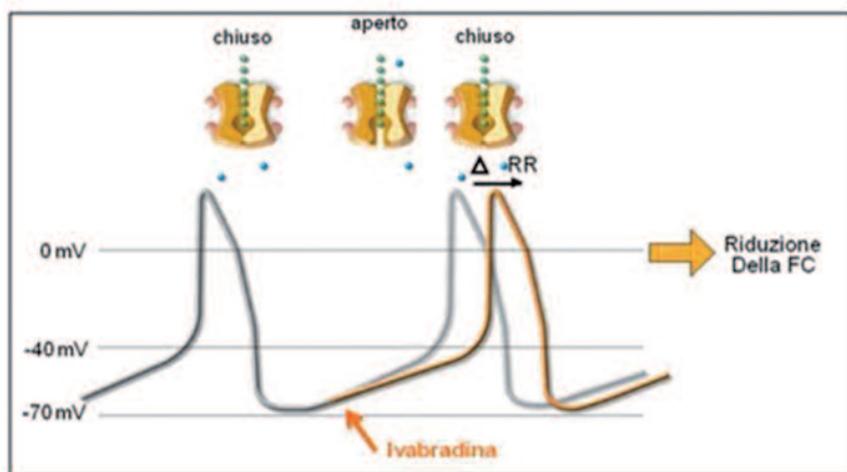


Figura 2 L'inibizione della corrente I_f riduce la pendenza della fase di depolarizzazione spontanea e rallenta la FC. Modificata da Thollon et Al¹⁵.

canti o i calcio-antagonisti, e non ha, quindi, effetti diretti su pressione arteriosa, contrattilità miocardica, ripolarizzazione ventricolare o conduzione intracardiaca dell'impulso¹⁶.

Effetto bradicardizzante

L'effetto bradicardizzante dell'ivabradina è proporzionale alla FC a riposo del soggetto essendo maggiore quanto più è elevata la FC iniziale. Una severa bradicardia si verifica quindi piuttosto raramente dopo somministrazione di ivabradina. Nello studio BEAUTIFUL²⁰, in cui l'84% dei pazienti erano anche in terapia beta-bloccante, la bradicardia è stato il principale motivo di sospensione del trattamento, ma questo si è comunque verificato solo nel 6% dei pazienti con ivabradina, rispetto all'1% dei pazienti con placebo, e la bradicardia era stata sintomatica solo nel 23% dei pazienti che avevano sospeso il farmaco²⁰.

Tollerabilità

Essendo i canali I_f specifici per il nodo seno-atriale, i farmaci bloccanti questi canali hanno esclusivamente un effetto di rallentamento della frequenza cardiaca senza altri effetti indesiderati. Anche a livello extracardiaco, l'unico significativo effetto collaterale dell'ivabradina è dovuto alla sua interazione, a livello retinico, con la corrente I_b , coinvolta nella risposta agli stimoli luminosi. Una delle conseguenze più comuni è rappresentata dalla comparsa di fosfeni o di alterazioni nella percezione dei colori, ma si tratta di fenomeni dose-dipendenti e

reversibili dopo sospensione della terapia. L'incidenza di disturbi visivi nello studio BEAUTIFUL è stata dello 0.5% con ivabradina rispetto allo 0.2% con placebo²⁰. L'ivabradina non attraversa la barriera ematoencefalica e quindi non ha effetti sulla corrente I_b a livello del sistema nervoso centrale.

Efficacia dell'ivabradina nelle cardiopatie: le evidenze

Angina pectoris stabile

Il miglioramento dei pazienti con cardiopatia ischemica e, in particolare, con angina pectoris stabile ha rappresentato il primo importante obiettivo terapeutico per l'ivabradina. A questo scopo, più di 5.000 pazienti con angina pectoris da sforzo sono stati considerati nell'ambito di studi prospettici, controllati, in doppio cieco, così da fornire risultati altamente significativi riguardo all'efficacia e tollerabilità di questo farmaco²¹⁻²³. Sulla base dei dati ottenuti, l'ivabradina è stata approvata come farmaco antianginoso dall'EMA (European Medicines Evaluation Agency) nell'ottobre 2005 e successivamente inclusa nelle raccomandazioni della European Society of Cardiology (ESC) per il trattamento dell'angina pectoris in pazienti in ritmo sinusale con controindicazioni o intolleranza ai beta-bloccanti¹⁴.

CONFRONTI CON PLACEBO E CON LA TERAPIA TRADIZIONALE Borer et Al hanno, per primi, valutato gli effetti antianginosi dell'ivabradina in uno studio

randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, controllato con placebo, in cui erano stati inclusi 360 pazienti con angina pectoris stabile ed ischemia miocardica inducibile dal test da sforzo. I pazienti erano randomizzati a placebo o 3 dosi d'ivabradina (2.5, 5 e 10 mg, in due somministrazioni giornaliere)²¹. L'ivabradina ha determinato una riduzione della FC, sia a riposo sia sotto sforzo, con un aumento della durata del tempo d'esercizio, del tempo di comparsa di sottoslivellamento del tratto ST e del tempo di comparsa di angina. Tutti gli effetti dell'ivabradina sono risultati dose-dipendenti (figura 3). Diversamente da quanto descritto con la terapia beta-bloccante, non è stato osservato nessun effetto "rebound" nell'incidenza di attacchi anginosi dopo sospensione dell'ivabradina²¹.

L'ivabradina è stata paragonata all'atenololo in un successivo studio randomizzato in doppio cieco, a gruppi paralleli, condotto su 939 pazienti affetti da angina pectoris stabile e con test ergometrico positivo. Lo studio ha dimostrato la non inferiorità dei due dosaggi di ivabradina (7.5 mg e 10 mg due volte al giorno) rispetto all'atenololo, somministrato alla dose di 100 mg/die, in termini sia di effetti sul test da sforzo sia sul controllo dei sintomi²². I risultati sulla durata dello sforzo sono stati leggermente a favore dell'ivabradina, rispetto all'atenololo, (+ 10.3 e + 15.7 secondi, con le dosi di ivabradina di 7.5 e 10 mg \times 2/die, rispettivamente).

L'incremento di durata dell'esercizio osservato per calo di 1 bpm della FC è stato maggiore con ivabradina rispetto ad atenololo (10.1 vs 5.6 secondi)²².

Altri studi hanno indicato la non-inferiorità di ivabradina nella prevenzione degli attacchi anginosi rispetto all'amlodipina²³. Un'analisi relativa a 533 pazienti con concomitante diabete mellito, inclusi negli studi precedenti, ha mostrato una simile tollerabilità ed una simile efficacia antianginosa dell'ivabradina nei pazienti diabetici rispetto al resto della casistica²⁴.

L'efficacia e sicurezza dell'ivabradina è stata anche valutata, al di fuori del contesto dei trials clinici controllati, in un grande studio prospettico multicentrico in aperto, condotto su 4.954 pazienti affetti da angina pectoris stabile. Il trattamento con ivabradina in associazione alla terapia farmacologica standard è stato ben tollerato e ha comportato una riduzione della FC (da 82.9 ± 15.3 a 70.4 ± 9.2 bpm, $p < 0.0001$), del numero di attacchi anginosi (da 2.4 ± 3.1 a 0.4 ± 1.5 attacchi/die, $p < 0.0001$) e della necessità di assunzione di nitrati (da 3.3 ± 4.4 a 0.6 ± 1.6 , $p < 0.0001$)²⁵.

ASSOCIAZIONE ALLA TERAPIA BETA-BLOCCANTE Gli effetti antiischemici dell'ivabradina sono risultati significativi anche in pazienti già in trattamento beta-bloccante²⁶. Ottocentonovantano-ve pazienti con angina pectoris stabile, test er-

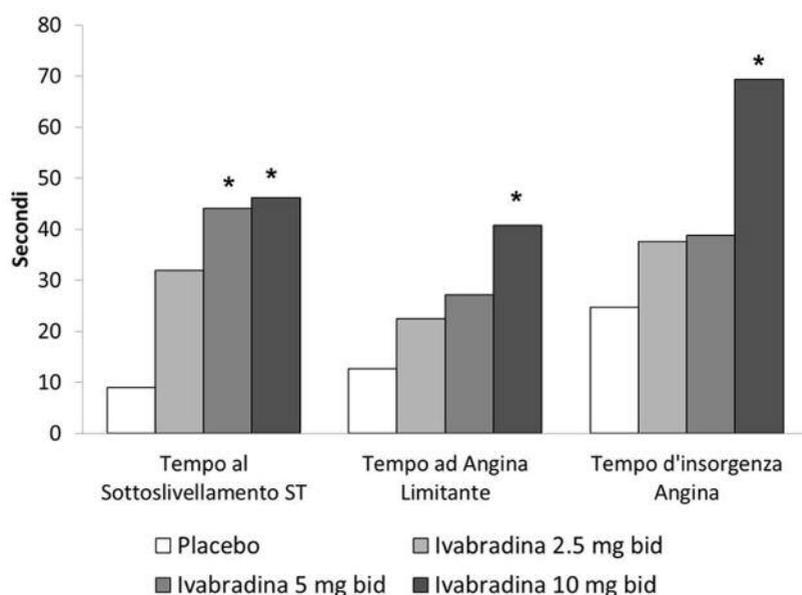


Figura 3 Variazioni dei parametri ergometrici dopo placebo o tre diverse dosi d'ivabradina. * $p < 0.05$ versus placebo. Modificata da Barer et Al²¹.

gometrico positivo per ischemia ed in terapia con atenololo (50 mg/die) sono stati randomizzati a ricevere ivabradina (5 mg bid per 2 mesi titolati a 7.5 mg bid per altri due mesi), oppure placebo. I pazienti trattati con ivabradina hanno mostrato, rispetto a quelli del gruppo placebo, un miglioramento della capacità funzionale con riduzione della FC a riposo (di -7.4 ± 0.6 bpm; CI 95% $-8.7; -6.2$) ed al picco dell'esercizio (di -11.3 ± 13.2 bpm; CI 95% $-12.4; -9.1$). L'associazione di ivabradina ha comportato un aumento, rispetto al placebo, della durata dell'esercizio ($p=0.017$), del tempo di comparsa dell'angina ($p=0.005$) e del tempo al sottoslivellamento ST >1 mm ($p<0.001$). Questi risultati si sono mantenuti significativi sia a 2 sia a 4 mesi, il che dimostra l'efficacia di entrambe le dosi di ivabradina impiegate (figura 4). La combinazione ivabradina-atenololo è stata ben tollerata con un'incidenza di eventi indesiderati estremamente bassa (1.1% di interruzioni della terapia per bradicardia sinusale)²⁶.

L'associazione con terapia beta-bloccante è stata valutata anche in una sub-analisi dello studio osservazionale precedentemente descritto²⁵. L'analisi di 344 pazienti già in terapia beta-bloccante in cui era stata aggiunta l'ivabradina ha dimostrato che l'associazione è sicura e ben tollerata dalla maggior parte dei pazienti ed è in grado di determinare un'ulteriore riduzione della FC (di 12.4 ± 11.6 bpm,

$p<0.0001$), del numero di attacchi anginosi (da 2.8 ± 3.3 a 0.5 ± 0.5 , $p<0.0001$) e del consumo di nitrati (da 3.7 ± 5.6 a 0.7 ± 1.7 , $p<0.0001$)²⁷.

I risultati di questi studi rappresentano la base razionale per l'impiego dell'ivabradina non solo come alternativa ma anche in associazione alla terapia beta-bloccante, soprattutto in pazienti in cui non sia stata ottenuta una sufficiente riduzione della FC e con persistenza di episodi d'ischemia miocardica.

Infarto miocardico acuto con soprasslivellamento del tratto ST

La tachicardia nelle fasi precoci dell'infarto si associa ad una prognosi peggiore. Fasullo et Al²⁸ hanno confrontato ivabradina e metoprololo in 155 pazienti con infarto acuto anteriore con soprasslivellamento del tratto ST, classe Killip I-II, e frazione d'iezione ventricolare sinistra (FEVS) $<50\%$ trattati con angioplastica coronarica primaria. I pazienti sono stati randomizzati ad ivabradina o metoprololo entro 12 ore dall'angioplastica e seguiti con ecocardiografia Doppler fino a 60 giorni dalla randomizzazione. La riduzione della FC è risultata simile nei due gruppi di pazienti. I pazienti randomizzati a metoprololo hanno presentato un maggior calo della pressione arteriosa, rispetto a quelli trattati con ivabradina. I pazienti trattati con ivabradina hanno avuto un incremento

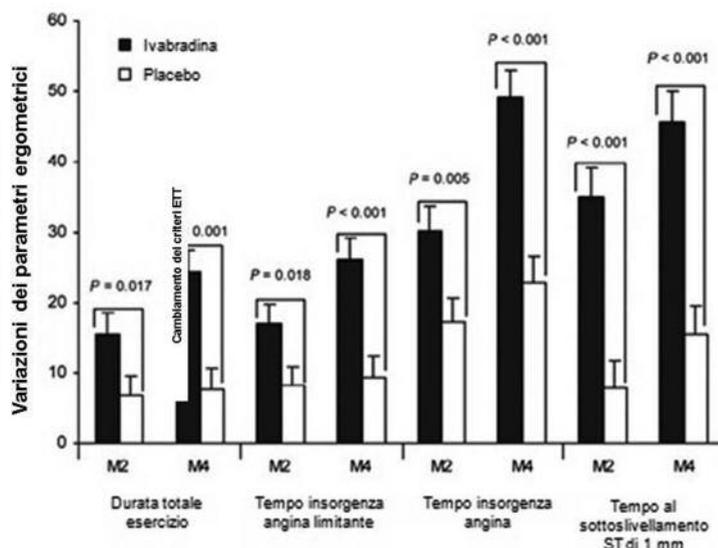


Figura 4 Variazioni dei parametri ergometrici in pazienti con angina stabile in terapia beta-bloccante, randomizzati a placebo o a ivabradina, rivalutati dopo 2 (M2) e 4 mesi (M4) di trattamento. Modificata da Tardif et Al²⁶.

della FEVS ed un calo dei volumi ventricolari, di maggiore entità rispetto a quelli trattati con metoprololo²⁸. Studi più ampi sono necessari per poter valutare gli effetti della somministrazione precoce dell'ivabradina sulla prognosi.

Disfunzione ventricolare sinistra postinfartuale

Ottenere un ulteriore miglioramento della prognosi nei pazienti con esiti d'infarto è, a tutt'oggi, estremamente difficile anche e soprattutto a causa dei benefici dovuti alle terapie attualmente impiegate. Scopo principale dello studio BEAUTIFUL è stato quello di valutare se l'ivabradina potesse determinare una riduzione della mortalità cardiovascolare e delle ospedalizzazioni per IC o per infarto miocardico acuto in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra postinfartuale²⁰. Lo studio ha incluso 10.917 pazienti con cardiopatia ischemica, FEVS <40% e FC \geq 60 bpm, randomizzati ad ivabradina (5-7.5 mg due volte al giorno) o placebo.

La somministrazione di ivabradina ha determinato, rispetto al placebo, una riduzione della FC di 7.2 bpm (CI 95%, 6.8-7.5) a 6 mesi, 6.4 bpm (CI 95%, 6.0-6.8) a 12 mesi e 5.6 bpm (CI 95%, 5.1-6.2) a 24 mesi. Riduzioni di maggiore entità si sono osservate nei pazienti con FC iniziale >70 bpm (es. 9.0 bpm; CI 95%, 8.4-9.6 a 6 mesi). Durante un follow-up di 19 mesi (valore mediano) l'evento principale (morte o ospedalizzazione per IC o per infarto) si è verificato nel 15.4% (n=844) dei pazienti trattati con ivabradina e nel 15.3% (n=832) di quelli trattati con placebo (RR 1.00, CI 95%, 0.92-1.16, p=0.55). Anche la mortalità, così come ciascuna delle componenti dell'evento principale, è risultata sovrapponibile nei gruppi ivabradina e placebo²⁰.

Una possibile spiegazione della mancata efficacia dell'ivabradina sull'incidenza dell'evento principale, nonostante la sua efficacia nel ridurre la FC, può essere cercata nella relazione tra tachicardia ed aumentato rischio di eventi cardiovascolari. Un'analisi dello studio BEAUTIFUL stesso ha mostrato come la relazione tra FC ed aumentato rischio di eventi cardiovascolari non sia continua ma presenti un valore soglia che si situa attorno ai 70 bpm (figura 1)¹⁰. In accordo con quest'ipotesi, è stata effettuata un'analisi dei pazienti del BEAUTIFUL con FC iniziale \geq 70 bpm. In questi pazienti non è

stata, anche in questo caso, raggiunta la significatività per la riduzione dell'evento primario (RR 0.91, CI 95%, 0.81-1.04, p=0.17). È stata però osservata una significativa riduzione del RR di eventi ischemici: ricovero per IMA fatale e non fatale (-36%, p=0.001), ricovero per IMA o angina combinati (-22%, p=0.023) e rivascolarizzazione coronarica (-30%, p=0.016). Questi effetti favorevoli si sono osservati nonostante l'84% di questi pazienti fosse in terapia beta-bloccante²⁰. È quindi possibile che l'adozione di una FC \geq 60 bpm come criterio per l'inclusione dei pazienti abbia causato la mancata efficacia dell'ivabradina; pazienti con FC tra 60 e 70 bpm possono non necessitare di un'ulteriore riduzione della FC. Quest'aspetto è importante anche perché nello studio Systolic Heart Failure Treatment with the I(f) Inhibitor Ivabradine (SHIFT), i cui risultati saranno presentati in occasione del congresso ESC 2010, la FC iniziale per l'arruolamento dei pazienti doveva essere \geq 70 bpm²⁹.

Un'analisi post-hoc del BEAUTIFUL ha confermato la particolare efficacia dell'ivabradina nel prevenire gli eventi ischemici cardiaci³⁰. Sono stati valutati separatamente 1.507 pazienti (13.8% dell'intera casistica) che avevano angina pectoris limitante al momento dell'ingresso nello studio (figura 5). In questi pazienti, la somministrazione di ivabradina è risultata associata ad una riduzione del 24% dell'incidenza dell'evento principale (RR 0.76, 95% CI, 0.598-1.00) e ad una riduzione del 42% dell'incidenza di infarto (RR 0.58, 95% CI, 0.37-0.92). Nei pazienti con angina e con FC \geq 70 bpm, la riduzione di eventi con la somministrazione di ivabradina è risultata del 73% per le ospedalizzazioni per infarto (RR 0.27, 95% CI, 0.11-0.66) e del 59% per le procedure di rivascolarizzazione coronarica (RR 0.41, 95% CI, 0.17-0.99)³⁰. Pur con i limiti delle analisi retrospettive, questi dati suggeriscono effetti favorevoli dell'ivabradina sull'incidenza di eventi ischemici nei pazienti con cardiopatia ischemica, soprattutto se ancora anginosi, e con FC > 70 bpm, anche se in concomitante terapia beta-bloccante.

Insufficienza cardiaca

EFFETTI SULLA PROGNOSI La terapia beta-bloccante ha un ruolo fondamentale in tutti i pazienti con

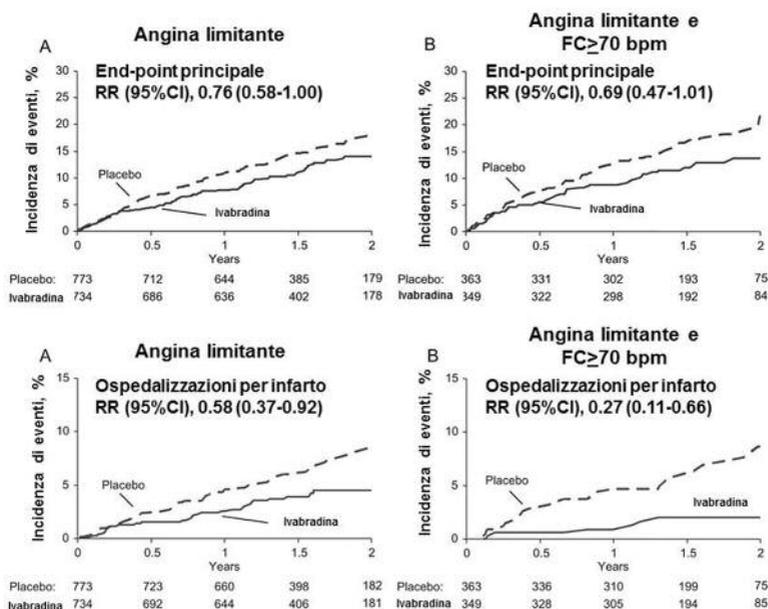


Figura 5 Incidenza dell'end-point principale (morte per cause cardiovascolari o ospedalizzazioni per IC o infarto) e delle ospedalizzazioni per infarto nei pazienti dello studio BEAUTIFUL con angina pectoris limitante al momento dell'arruolamento nello studio. Modificata da Fox et Al³⁰.

IC da disfunzione sistolica ventricolare sinistra grazie ai suoi dimostrati effetti favorevoli sulla funzione cardiaca e sulla morbilità e mortalità con una riduzione di circa il 35% della mortalità nei pazienti trattati con beta-bloccante, rispetto al placebo^{13, 31}. Un ruolo importante nei suoi effetti favorevoli è svolto dalla riduzione della FC. Una meta-analisi ha dimostrato una correlazione tra calo della FC e miglioramento della sopravvivenza con un calo del 18% (95% CI, 6-29%) del rischio di morte per ogni riduzione di 5 bpm della FC, indipendentemente dalla dose di beta-bloccante somministrata³².

Nonostante abbiano un ruolo probabilmente importante anche altri meccanismi^{31, 33, 34} il raggiungimento di bassi valori di FC, tra 60 e 70 bpm, rappresenta certamente un fondamentale obiettivo della terapia beta-bloccante. I beta-bloccanti, a causa dell'eterogeneità delle risposte individuali, dei loro effetti collaterali e della relativamente scarsa tollerabilità, restano, tuttavia, sottodosati nella maggioranza dei pazienti e la FC resta superiore ai 70 bpm in almeno la metà dei pazienti trattati³¹. Vi è, quindi, un importante razionale per l'impiego di agenti ad azione bradicardizzante, quali l'ivabradina, in pazienti con IC, anche in terapia beta-bloccante, se con FC a riposo ≥ 70 bpm. Su questa ipotesi è basato lo studio SHIFT, in cui pazienti con IC in classe NYHA II-IV, con FEVS $\leq 35\%$, FC ≥ 70 bpm ed un'ospedalizzazione per IC nei

12 mesi precedenti, sono stati randomizzati a placebo o ivabradina. Lo studio è stato dimensionato per poter dimostrare una riduzione significativa della mortalità cardiovascolare e delle ospedalizzazioni per IC con ivabradina verso placebo²⁹. I risultati principali saranno disponibili tra breve e purtroppo ancora non lo sono al momento della stesura di questo documento.

EFFETTI SULLA FUNZIONE CARDIACA E TOLLERABILITÀ In attesa dei dati dello studio SHIFT, vanno considerati i risultati di studi di minori dimensioni finalizzati alla valutazione di aspetti specifici del trattamento con ivabradina in pazienti con IC.

L'ivabradina è somministrabile anche per via endovenosa (ev). Una delle prime esperienze condotte con l'infusione endovenosa di ivabradina in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra è quella di Manz et Al³⁵. Si tratta di uno studio clinico, randomizzato, controllato, in singolo cieco, condotto su 44 pazienti con FEVS $< 50\%$, sottoposti ad infusione di una singola dose di ivabradina (0.25 mg/Kg/min in 1 ora) o di placebo. Il trattamento con ivabradina ha determinato una riduzione della FC rispetto a placebo ($-17.6 \pm 4.7\%$ vs $1.5 \pm 5.8\%$) persistente oltre 18 ore dopo il termine dell'infusione, senza modificare altri parametri di funzione ventricolare sinistra³⁵.

Jondeau et Al hanno valutato l'effetto dell'ivabradina in uno studio randomizzato e con-

trollato in doppio cieco condotto su 65 pazienti con cardiopatia ischemica cronica e disfunzione ventricolare sinistra di grado moderato (classe NYHA II; FEVS >30% e <45%)³⁶. In questi pazienti, la somministrazione di ivabradina per os (10 mg × 2/die) per tre mesi ha avuto effetti favorevoli sulla funzione ventricolare sinistra, con aumento della FEVS e riduzione dei volumi ventricolari, con risultati migliori nel sottogruppo di pazienti con FEVS maggiormente depressa.

Più esaurienti sono i dati raccolti da De Ferrari et Al. con infusione d'ivabradina in pazienti con IC avanzata e severa disfunzione ventricolare sinistra (classe NYHA III, FE <35%) in terapia medica ottimizzata³⁷. I pazienti sono stati sottoposti a monitoraggio emodinamico con catetere di Swan-Ganz per 24 ore e trattati con infusione ev di ivabradina (0.1 mg/Kg in 90', seguiti dall'infusione di 0.05-0.075 mg/Kg nei successivi 90' sulla base della risposta cronotropa). La terapia è risultata ben tollerata ed efficace nel determinare un'ulteriore, significativa, riduzione della FC, di oltre il 20%, nonostante la concomitante terapia beta-bloccante con anche un incremento della gittata sistolica ventricolare sinistra. Questo studio ha contribuito a dimostrare la sicurezza del trattamento con ivabradina in pazienti con scompenso cardiaco avanzato in terapia con beta-bloccanti e fornisce il razionale per futuri studi riguardanti la somministrazione di ivabradina nel trattamento dei pazienti con IC acuta, un'altra condizione in cui la tachicardia ha un effetto sfavorevole sui sintomi e sulla prognosi³⁸.

Tachicardia sinusale inappropriata

Un altro ambito in cui si sta iniziando a studiare l'efficacia e la tollerabilità dell'ivabradina è la tachicardia sinusale inappropriata. Si tratta di un disturbo abbastanza raro che si riscontra generalmente in soggetti altrimenti sani, con una netta prevalenza nelle donne di giovane età. Si caratterizza per elevate FC a riposo ed eccessivo incremento cronotropo da sforzo o durante stress emotivi, con una caratteristica riduzione della FC nelle ore notturne. Si associa ad una sintomatologia variabile e talora fastidiosa con cardiopalmo, astenia e vertigini.

Le cause di questo disturbo non sono ancora state chiarite. La spiegazione più plausibile è

che si tratti di un aumentato automatismo a livello del nodo seno-atriale, ma altre cause sono state prese in considerazione, quali un ipertono adrenergico o un'ipersensibilità beta-adrenergica. Attualmente i beta-bloccanti e, come seconda scelta, i calcio-antagonisti non diidropiridinici sono gli unici farmaci disponibili per questo disturbo. Altre opzioni terapeutiche per i pazienti refrattari alla terapia medica sono la modulazione del nodo seno-atriale mediante ablazione con radiofrequenza o l'exeresi chirurgica dello stesso, qualora falliscano tutti gli altri possibili trattamenti³⁹. L'effetto favorevole dell'ivabradina nel ridurre la FC media e massima di questi pazienti è stata dimostrata recentemente^{40, 41}. Rispetto alla terapia beta-bloccante, l'ivabradina avrebbe anche il vantaggio della miglior tollerabilità.

Conclusioni

L'ivabradina è il capostipite di una nuova classe di farmaci, gli inibitori della corrente I_f , caratterizzati da un effetto bradicardizzante praticamente puro. L'efficacia clinica e l'utilità dell'ivabradina sono state studiate in ampi gruppi di pazienti. In primo luogo, nei pazienti con cardiopatia ischemica ed angina stabile da sforzo, in cui l'ivabradina si è dimostrata efficace sia come alternativa alla terapia beta-bloccante, quando questa non sia tollerata¹², sia in associazione ad essa quando, per scarsa tolleranza o per specifiche caratteristiche individuali, non sia presente un sufficiente controllo della FC a riposo e/o da sforzo con la sola terapia beta-bloccante.

Lo studio BEAUTIFUL ha poi suggerito che gli effetti protettivi della bradicardia con ivabradina sull'ischemia miocardica possano andare al di là del semplice effetto sui sintomi e la tolleranza allo sforzo e possano anche comportare, nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra postinfartuale e con FC > 70 bpm, soprattutto se con angina, una riduzione degli eventi ischemici maggiori (infarto, morte per cause cardiovascolari)^{20, 30}.

L'IC è l'altra importante condizione in cui la tachicardia sembra svolgere un ruolo fondamentale. Quello che ci dirà lo studio SHIFT è se un ulteriore controllo della FC attraverso l'associazione dell'ivabradina alla terapia in corso possa portare ad un ulteriore miglioramento della prognosi di questi pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. TARDIF JC: Heart rate as a treatable cardiovascular risk factor. *Br Med Bull* 2009;90:71-84
2. MENSINK GB, HOFFMEISTER H: The relationship between resting heart rate and all-cause cardiovascular and cancer mortality. *Eur Heart J* 1997;18:1404-1410
3. SHAPER AG, WANNAMETHEE G, MACFARLANE PW et Al: Heart rate, ischemic heart disease, and sudden cardiac death in middle-aged British men. *Br Heart J* 1993;70:49-55
4. PALATINI P, THIJS L, STAESSEN JA et Al: Predictive power of clinical and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2002;162:2313-2321
5. DIAZ A, BOURASSA MG, GUERTIN MC, TARDIF JC: Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967-974
6. JOUVEN X, EMPANA JP, SCHWARTZ PJ, DESNOS M, COURBON D, DUCIMETIERE P: Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005;352:1951-1958
7. PALATINI P, BENETOS A, JULIUS S: Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension: implications for antihypertensive drug therapy. *Drugs* 2006;66:133-144
8. METRA M, ZACÀ V, LOMBARDI C, BUGATTI S, DEI CAS L: La frequenza cardiaca: fattore di rischio o epifenomeno? *G Ital Cardiol* 2010;11:209-220
9. TVERDAL A, HJELLVIK V, SELMER R: Heart rate and mortality from cardiovascular causes: a 12 year follow-up study of 379,843 men and women aged 40-45 years. *Eur Heart J* 2008;29:2772-2781
10. FOX K, FORD I, STEG G, TENDERA M, ROBERTSON M, FERRARI R, on behalf of the BEAUTIFUL investigators: Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:817-821.
11. JOUVEN X, EMPANA JP, ESCOLANO S et Al: Relation of heart rate at rest and long-term (> 20 years) death rate in initially healthy middle-aged men. *Am J Cardiol* 2009;103:279-283
12. FOX K, GARCIA MA, ARDISSINO D et Al: Guidelines on the management of stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2006;27:1341-1381
13. DICKSTEIN K, COHEN-SOLAL A, FILIPPATOS G et Al: ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008;10:933-989
14. BROWN HF, DiFRANCESCO D, NOBLE SJ: How does adrenaline accelerate the heart? *Nature* 1979;280:235-236
15. THOLLON C, CAMBARRAT C, VIAN J, PROST JF, PEGLION JL, VILAINE JP: Electrophysiological effects of S 16257, a novel sino-atrial node modulator, on rabbit and guinea-pig cardiac preparations: comparison with UL-FS 49. *Br J Pharmacol* 1994;112:37-42
16. DiFRANCESCO D, CAMM JA: Heart rate lowering by specific and selective I(f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs* 2004;64:1757-1765
17. DiFRANCESCO D: Serious workings of the funny current. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;90:13-25
18. DiFRANCESCO D: The role of the funny current in pacemaker activity. *Circ Res* 2010;106:434-446
19. ROMANELLI MN, CERBAI E, DEI S et Al: Design, synthesis and preliminary biological evaluation of zatebradine analogues as potential blockers of the hyperpolarization-activated current. *Bioorg Med Chem* 2005;13:1211-1220
20. FOX K, FORD I, STEG PG, TENDERA M, FERRARI R; BEAUTIFUL Investigators: Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807-816
21. BORER JS, FOX K, JAILLON P et Al: Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an If inhibitor, in stable angina. A randomized, double blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003;107:817-823
22. TARDIFF JC, FORD I, TENDERA M et Al: Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26:2529-2536
23. RUZYLLLO W, TENDERA M, FORD I et Al: Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3 month randomised, double blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs* 2007;67:393-405
24. BORER JS, TARDIF JC: Efficacy of ivabradine, a selective I(f) inhibitor, in patients with chronic stable angina pectoris and diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2010;105:29-35
25. KOSTER R, KAEHLER J, MEINERTZ T: Treatment of stable angina pectoris by ivabradine in every day practice: the REDUCTION study. *Am Heart J* 2009;158:e51-e57
26. TARDIF JC, PONIKOWSKI P, KAHAN T; for the ASSOCIATE study investigators: Efficacy of the If

- current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4 month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009;30:540-548
27. KOESTER R, KAEHLER J, EBELT H, SOEFFKER G, WERDAN K, MEINERTZ T: Ivabradine in combination with beta-blocker therapy for the treatment of stable angina pectoris in every day clinical practice. *Clin Res Cardiol* 2010. In press
 28. FASULLO S, CANNIZZARO S, MARINGHINI G et Al: Comparison of ivabradine versus metoprolol in early phases of reperfused anterior myocardial infarction with impaired left ventricular function: preliminary findings. *J Card Fail* 2009;15:856-863
 29. SWEDBERG K, KOMAJDA M, BÖHM M, BORER JS, FORD I, TAVAZZI L: Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled outcome trial of ivabradine in chronic heart failure: the Systolic Heart Failure Treatment with the I(f) Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT). *Eur J Heart Fail* 2010;12:75-81
 30. FOX K, FORD I, STEG PG, TENDERA M, ROBERTSON M, FERRARI R; BEAUTIFUL Investigators: Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J* 2009;30:2337-2345
 31. METRA M, BRISTOW MR: Beta-blocker therapy in chronic heart failure. In: D. MANN (Editor): Heart Failure. A companion of Braunwald's textbook of cardiovascular medicine. 2010. In press
 32. MCALISTER FA, WIEBE N, EZEKOWITZ JA, LEUNG AA, ARMSTRONG PW: Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009;150:784-794
 33. LECHAT P, HULOT JS, ESCOLANO S et Al: Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation* 2001;103:1428-1433
 34. METRA M, TORP-PEDERSEN C, SWEDBERG K et Al: Influence of heart rate, blood pressure, and beta-blocker dose on outcome and the difference in outcome between carvedilol and metoprolol tartrate in patients with chronic heart failure: results from the COMET trial. *Eur Heart J* 2005;26:2259-2268
 35. MANZ M, REUTER M, LAUCK G et Al: A single intravenous dose of ivabradine, a novel I(f) inhibitor, lowers heart rate but does not depress left ventricular function in patients with left ventricular dysfunction. *Cardiology* 2003;100:149-155
 36. JONDEAU G, KOREWICKI J, VASILIAUSKAS D: Effect of ivabradine in patients with left ventricular systolic dysfunction and coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004;25(Suppl.):451,[abstract 2637]
 37. DE FERRARI GM, MAZZUERO A, AGNESINA L et Al: Favourable effects of heart rate reduction with intravenous administration of ivabradine in patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008;10:550-555
 38. METRA M, BRUTSAERT D, DEI CAS L; Gheorghia-de M. Acute heart failure: epidemiology, classification and pathophysiology. In: M. TUBARO (Editor): ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiac Care. Oxford University Press. In press
 39. BLOMSTRÖM-LUNDQVIST C, SCHEINMAN MM, ALIOT EM et Al: ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias – executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1493-1531
 40. RAKOVEC P: Treatment of inappropriate sinus tachycardia with ivabradine. *Wien Klin Wochenschr* 2009;121:715-718
 41. CALÒ L, REBECCHI M, SETTE A et Al: Efficacy of ivabradine administration in patients affected by inappropriate sinus tachycardia. *Heart Rhythm* June 1, 2010. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 20621618

ASPETTI PECULIARI DELLA FISIOPATOLOGIA DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA NELLA DONNA. IL RUOLO DELLA BIOLOGIA MOLECOLARE

Rosanna Abbate, Betti Giusti, Giulia Degl'Innocenti, Luciana Rossi, Ilaria Lapini

*Dipartimento Area Critica Medico Chirurgica, Università di Firenze – SOD Malattie Aterotrombotiche,
Dipartimento Cuore e Vasi, A.O.U. Careggi (FI)*

La malattia cardiovascolare è la principale causa di morte negli uomini e nelle donne. Tuttavia è ben dimostrata una grande differenza tra uomini e donne nella presentazione dei sintomi, risposta alle terapie e complicanze¹⁻⁴.

L'importanza di definire la fisiologia e la medicina in relazione al sesso è stata enfatizzata da una pubblicazione dell'Institute of Medicine del 2001⁵ che ha sottolineato come il sesso giochi un ruolo importante ma scarsamente considerato nello sviluppo, diagnosi, trattamento e prognosi di alcune malattie, tra cui la cardiopatia ischemica.

In particolare, la cardiopatia ischemica nella donna è un aspetto ancora tutto da esplorare della medicina cardiovascolare, principalmente a causa della mancanza di informazioni sui meccanismi e sintomi nelle fasi precoci di malattia. Vi è una disomogeneità significativa tra le conoscenze di base e cliniche sugli specifici meccanismi cellulari e molecolari della malattia cardiovascolare nella donna, quindi le basi biologiche delle differenze relative al sesso nella malattia cardiovascolare rimane una frontiera da esplorare. Una migliore comprensione della fisiopatologia della malattia arteriosa coronarica nella donna consentirà una identificazione più precoce della malattia ischemica ed una prevenzione più accurata degli eventi clinici avversi.

L'incidenza della malattia coronarica è marcatamente più bassa nelle donne sotto i 60 anni che nelle donne più anziane⁶. La probabilità di avere un infarto miocardico acuto in età inferiore ai 60 anni è più elevata negli uomini (60,6%) che nelle donne (30,0%)⁶. Dopo i 60 anni, l'incidenza della malattia coronarica nelle donne aumenta e raggiunge quella osservata negli uomini nella ottava decade di vita^{6,7}. Sulla base dei dati INTERHEART⁸, emerge che il minor carico di infarti miocardici tra le donne più giovani è ampiamente spiegato dal più bas-

so carico di fattori di rischio. Lo studio Framingham⁹ descrive i fattori di rischio per malattia coronarica nella donna (alti livelli di LDL-C, abitudine al fumo, ipertensione, diabete mellito, sovrappeso, sedentarietà), ma non riesce a spiegare la più tarda età di insorgenza dell'infarto miocardico nella donna rispetto all'uomo. La subanalisi dei dati ottenuti dallo studio INTERHEART¹⁰, per determinare se esistono differenze nei fattori di rischio tra maschi e femmine nelle varie categorie di età al fine di capire perché l'infarto miocardico acuto si sviluppa più tardi nella vita della donna che dell'uomo, ha identificato fattori di rischio modificabili che possono spiegare più del 90% dell'infarto miocardico acuto nei soggetti giovani e anziani, sia femmine sia maschi, di tutti i gruppi etnici. I fattori di rischio includono livelli lipidici abnormali, fumo, obesità addominale, ipertensione, diabete, uso di alcol, cattiva alimentazione e stress psicologico. Tuttavia, anche questo studio riporta che le donne incorrono nel primo episodio di infarto miocardico acuto 9 anni più tardi degli uomini. Inoltre, ipertensione, diabete, attività fisica, uso di alcol e abitudine al fumo differiscono tra i sessi e il più basso carico di infarti nelle donne in giovane età sembra, almeno in parte, essere spiegato dal minore carico di fattori di rischio. Nello studio di Rotterdam¹¹ sono stati studiati il grado di aterosclerosi coronarica, carotidea, periferica ed aortica in donne e uomini di età superiore ai 55 anni. Questo studio mostra che lo score di calcio coronarico è più elevato negli uomini rispetto alle donne in tutte le categorie di età superiori ai 55 anni. Differenze meno importanti erano identificabili per lo spessore intima-media e lo score delle placche carotidee e per la calcificazione aortica. Questo studio indica che le differenze correlate al sesso nell'aterosclerosi sono particolarmente importanti per il distretto coronarico rispetto agli altri distretti.

Un'importante osservazione, per la comprensione della differente patogenesi tra sessi, è quella relativa alla minore prevalenza di malattia ostruttiva: le donne hanno meno placca in termini di percentuale media di volume di ateroma e volume di ateroma totale^{7, 8, 12-14}, ma tendono ad avere una più elevata incidenza di dolore al petto e il loro outcome clinico dopo l'evento tende ad essere peggiore^{13, 15-17}, discrepanza che si accentua con l'età¹⁸.

Potrebbe essere ipotizzato che le donne sono affette meno degli uomini dai fattori di rischio tradizionali nell'albero coronarico e che risentono invece maggiormente dai fattori di rischio correlati all'infiammazione (e.g. esercizio fisico, stato metabolico, livelli di CRP e altre citochine e chemochine proinfiammatorie) rispetto agli uomini.

Parte di queste differenze potrebbero essere la diretta conseguenza delle differenze a livello del corredo cromosomico. Il cromosoma Y contiene il gene Sry, che inizia lo sviluppo dei testicoli ed è implicato nello sviluppo dell'ipertensione modulando la sintesi di norepinefrina¹⁹.

Il cromosoma X contiene il gene per il recettore degli androgeni. Altri geni trovati sulla regione pseudoautosomica del cromosoma X includono quelli che codificano per enzimi coinvolti nello stress ossidativo, sopravvivenza cellulare, apoptosi e distribuzione del grasso²⁰⁻²².

Questi dati indicano che i cromosomi sessuali regolano un'ampia gamma di risposte che influenzano lo sviluppo, la progressione e le complicanze cliniche della malattia cardiovascolare.

I polimorfismi dei geni sul cromosoma X sono completamente espressi nei maschi che hanno solo una copia del cromosoma X, ma a causa della inattivazione casuale di uno dei due cromosomi X nelle femmine, i polimorfismi possono presentarsi con un fenotipo di mosaicismismo allelico nelle donne^{23, 24}. In aggiunta al mosaicismismo allelico, altri fattori che portano a differenze tra sessi negli effetti dei geni X includono la sottrazione dalla inattivazione dell'X e l'imprinting parentale dei loci X, perché le femmine, ma non i maschi, ricevono l'imprinting paterno²⁴.

Le differenze sessuali nella fisiologia sono influenzate non solo dalla genetica sessuale delle cellule degli organismi, ma anche dal-

l'ambiente ormonale creato dalla produzione di ormoni sessuali steroidei.

In uno studio effettuato con tecnologia microarray su 23.574 trascritti in topi adulti, il dimorfismo sessuale nell'espressione dei geni variava in relazione ai tessuti dal 14% nel cervello al 72% nel fegato²⁵, suggerendo la necessità di tenere in attenta considerazione il sesso e l'ambiente ormonale negli studi di espressione genica.

Anche varianti nei geni autosomici che codificano i recettori estrogenici influenzano lo sviluppo delle malattie cardiovascolari negli uomini e nelle donne²⁶⁻³⁰.

Il metodo classicamente utilizzato per studiare le differenze relative al sesso nella malattia cardiovascolare è quello di definire le differenze in uno o più parametri tra maschi e femmine comparabili per età, o tra maschi e femmine con stato ormonale definito. Nel corso di questi ultimi anni sempre maggiori sono le evidenze che anche per la suscettibilità genetica, conferita da polimorfismi in geni autosomici, vi siano differenze di genere che devono essere considerate.

Un recente studio volto a valutare se i profili di rischio genetico di malattia coronarica, ictus e malattia cardiovascolare conferito da alcune varianti polimorfiche (tra cui polimorfismi nel gene codificante factor XII, fucosiltransferase 3, carbosipeptidase B2, interleuchina 6) differissero tra generi, ha messo in evidenza che i loci di rischio genetico sono più facilmente identificabili nella donna, mentre nell'uomo i dati tendono ad essere meno chiari a causa del peso dei fattori ambientali e di stile di vita³¹.

Studiando l'effetto di polimorfismi nel gene dell'angiotensinogeno in 735 soggetti con malattia coronarica e 519 senza, è stato osservato che il sesso femminile aumenta sinergicamente (e il sesso maschile diminuisce) l'effetto degli aplotipi del gene sul rischio di malattia coronarica in presenza di ipertensione, sottolineando l'importanza di valutare l'interazione gene-ambiente nella definizione del rischio³².

Nel Framingham Heart Study, sono state osservate interazioni complesse tra un polimorfismo nel promotore del gene apolipoproteina A1, sesso, e assunzione di grassi polinsaturi con la dieta nel modulare le concentrazioni plasmatiche di HDL-C. Analogamente,

mente, interazioni clinicamente rilevanti sono state osservate tra alleli (E2, E3 e E4) del gene APOE, sesso, e abitudine al fumo nel determinare il rischio cardiovascolare. Una ulteriore interessante associazione genere-dipendente è quella tra polimorfismi del locus PLIN e l'obesità³³.

Le nanotecnologie ad alta produttività in grado di valutare numerose variabili contemporaneamente rappresentano una strategia importante per lo studio delle malattie complesse quali le malattie cardiovascolari. Attualmente, molti studi di valutazione dei profili trascrittomici in ambito cardiovascolare mediante tecnologia microarray hanno avuto come oggetto l'analisi dei profili ottenuti in modelli animali o da biopsie cardiache di pazienti sottoposti a procedure interventistiche: lo studio di materiale biologico proveniente dalla lesione al momento dell'intervento clinico permette di valutare la patologia solo in una fase terminale e non consente di avere informazioni sull'inizio e la progressione della malattia. Un'alternativa è quella di studiare alterazioni sistemiche: il sangue, infatti, è un "tessuto" che, circolando attraverso tutto il nostro organismo, fornisce una connessione fisiologica fra tutti i tessuti, e risente di perturbazioni ambientali, fisiologiche e soprattutto patologiche, che possono determinare alterazioni a livello cellulare analizzabili partendo da RNA estratto da sangue venoso periferico intero. Questo può rappresentare un enorme vantaggio nell'ottica di seguire la malattia dagli esordi agli stadi più avanzati, alla ricerca di marcatori facilmente utilizzabili a fini diagnostici e prognostici su un tessuto facilmente ottenibile dai pazienti.

Il nostro gruppo ha valutato i profili di espressione genica mediante tecnologia microarray del sangue venoso periferico intero di 29 soggetti (20 maschi e 9 femmine) con sindrome coronarica acuta sottoposti ad angioplastica coronarica ed impianto di stent³⁴. A tal fine sono stati utilizzati i GeneChip Affymetrix U133Plus 2.0 Human che consentono la valutazione di oltre 47.000 trascritti. L'analisi dei cluster "unsupervised" dei 23.000 trascritti espressi dei 47.000 rappresentati sul chip identifica 3 gruppi di pazienti caratterizzati da profili differenziali suggerendo che le manifestazioni cliniche di questi

soggetti siano sostenute da differenti meccanismi fisiopatologici:

- gruppo A (n = 9);
- gruppo B (n = 11);
- gruppo C (n = 9).

I tre gruppi sono comparabili per la distribuzione del sesso e differiscono significativamente per l'età [A = 76 (71-89); B = 74 (63-89); C = 68 (55-74)]. I gruppi A, B e C mostrano rispettivamente il 66,7%, 27,3% e 33,3% dei pazienti con un numero ≥ 3 vasi con una stenosi $> 50\%$, e il 55,6%, 9,1% e 44,4% dei pazienti con un numero ≥ 3 di fattori di rischio cardiovascolari classici. Di particolare interesse è l'osservazione che nel gruppo A vi sia l'88,9% di pazienti con ipertensione in relazione al 45,4% del gruppo B e al 44,4% del gruppo C; nel gruppo C il 66,7% dei pazienti sono dislipidici rispetto al 33,3% del gruppo A e al 18,2% del gruppo C; nel gruppo B il 90,9% dei pazienti ha una residua reattività piastrinica in corso di trattamento antiaggregante valutata come aggregazione su plasma ricco di piastrine indotta sia da ADP sia da acido arachidonico rispetto al 66,7% del gruppo A e il 33,3% del gruppo C. L'analisi SAM (Significance Analysis of Microarrays) identifica: 12.700 geni differenzialmente espressi tra il gruppo A e B, 12.763 tra A e C, e 3.612 tra B e C. Tra i geni con un profilo diverso nei tre gruppi vi sono geni che codificano componenti del metabolismo della metionina (MTHFR, MTHFD2, MTR, MTRR, FOLR1, SLC19A1 DHFRL1, AHCYL1), del TGF pathway (TGFB, TGFBR1, TGFBR2, SMAD1, SMAD2, SMAD4) e della superfamiglia delle fosfolipasi A2 (PLA2G7/Lp-PLA2, PLA2G6/iPLA, PLA2G4A/cPLA2alpha, PLA2G12A/sPLA2, PLAA).

Al fine di identificare associazioni tra l'espressione genica e la presenza dei diversi fattori di rischio cardiovascolari, abbiamo applicato al nostro set di dati una seconda analisi, un Test Globale basato su un modello di regressione valutando le possibili associazioni tra alcuni fattori di rischio cardiovascolare e i pathway presenti in KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes).

Il diabete risulta associato alla biosintesi degli steroidi, metabolismo dello zolfo, metabolismo del nicotinato e nicotidamide, cascate dei fattori del complemento e della coagulazione,

degradazione dei glicosaminoglicani, metabolismo dell'azoto; l'ipertensione si associa con la biosintesi dei folati, la degradazione del difenolo A, metabolismo del retinolo (vitamina A), cascate dei fattori del complemento e della coagulazione; la residua reattività piastrinica in corso di trattamento antiplastrinico si associa con la biosintesi dei glicosfingolipidi, metabolismo della vitamina B6 e metabolismo del citocromo P450. Questi dati preliminari mostrano che i profili di espressione genica identificano gruppi di pazienti caratterizzati dal coinvolgimento di diversi processi biologici. Inoltre, i nostri dati identificano nuove associazioni tra la presenza di fattori di rischio e le alterazioni di particolari pathway suggerendo nuovi scenari da esplorare nella conoscenza delle basi molecolari della coronaropatia ischemica.

Per quanto ancora il numero delle pazienti sia ridotto rispetto a quello degli uomini, separando i maschi dalle femmine applicando l'analisi di cluster otteniamo gli stessi tre cluster. Tuttavia, dopo l'analisi SAM dei geni differenzialmente espressi tra i tre gruppi, l'intersezione dei geni differenzialmente espresse nelle diverse analisi comparative tra gruppi diversi mostra un 20-30% di geni diversi. La conferma di questi dati dopo aver incrementato il numero di profili delle donne e l'esplorazione di geni comuni e diversi nei cluster potrà fornirci

informazioni importanti sui meccanismi genere-specifici che vanno a sovrapporsi o ad interagire con i meccanismi comuni ai due sessi.

Dunque, le differenze legate al sesso hanno una forte influenza sul tipo e sulla gravità delle malattie cardiovascolari, inclusa la suscettibilità alla malattia ischemica³⁵. Dati sperimentali indicano che alcune differenze in relazione al sesso possono esistere a livello molecolare [e.g. differente numero di canali K_{ATP} e generazione microvascolare di radicali liberi³⁶, diverso effetto degli aplotipi dell'angiotensinogeno³², profilo genetico relativo a vari geni³¹ ecc.].

Esiste una crescente evidenza che il campo della cardiologia non è esente dal principio biologico di base che gli uomini e le donne sono diversi, e questo potrebbe riflettersi, oltre che nella suscettibilità alla malattia ed alle sue complicanze, nel beneficio delle terapie che essi ricevono³⁷.

La ricerca di base e clinica deve tenere in considerazione questo principio.

Tale indirizzo consentirà di realizzare, nel prossimo futuro, una medicina personalizzata con identificazione di una più efficace prevenzione, diagnosi e di strategie terapeutiche migliori, mediante utilizzo di marcatori precoci anche in relazione alle caratteristiche individuali del soggetto di cui il sesso è componente fondamentale.

BIBLIOGRAFIA

1. ARAIN FA, KUNYOSHI FH, ABDALRHIM AD, MILLER VM: Sex/gender medicine. The biological basis for personalized care in cardiovascular medicine. *Circ J* 2009;73:1774-1782
2. BLUM A, BLUM N: Coronary artery disease: Are men and women created equal? *Gend Med* 2009;6:410-418
3. EVANGELISTA O, McLAUGHLIN MA: Review of cardiovascular risk factors in women. *Gend Med* 2009;6(Suppl.1):17-36
4. OSTADAL B: The past, the present and the future of experimental research on myocardial ischemia and protection. *Pharmacol Rep* 2009;61:3-12
5. WIZEMANN TM, PARDUE ML: Exploring the biological contributions to human health: Does sex matter? [Board on Health Sciences Policy]. Washington, DC: Institute of Medicine; 2001
6. SYTKOWSKI PA, D'AGOSTINO RB, BELANGER A, KANNEL WB: Sex and time trends in cardiovascular disease incidence and mortality: The Framingham Heart Study, 1950-1989. *Am J Epidemiol* 1996;143:338-350
7. SHAW LJ, BAIREY MERZ CN, PEPINE CJ et Al: Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part I: Gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(Suppl):S4-S20
8. YUSUF S, HAWKEN S, OUNPUU S et Al: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet* 2004; 364:937-952
9. KANNEL WB, HJORTLAND MC, McNAMARA PM, GORDON T: Menopause and risk of cardiovascular disease: The Framingham study. *Ann Intern Med* 1976;85:447-452
10. ANAND SA, ISLAM S, ROSENGREN A et Al: Risk factors for myocardial infarction in women and

- men: Insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J* 2008;29:932-940
11. KARDYS I, VLIEGENTHART R, OUDKERK M et Al: The female advantage in cardiovascular disease: Do vascular beds contribute equally? *Am J Epidemiol* 2007;166:403-412
 12. SHAW LJ, HELLER GV, TRAVIN MI et Al: Cost analysis of diagnostic testing for coronary artery disease in women with stable chest pain. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. *J Nucl Cardiol* 1999;6:559-569
 13. VACCARINO V, PARSONS L, EVERY NR et Al: Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. *N Engl J Med* 1999;341:217-225
 14. SHAW LJ, LEWIS JF, HLATKY MA et Al: Women's Ischemic Syndrome Evaluation: Current status and future research directions: Report of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop: October 2-4, 2002: Section 5: Gender-related risk factors for ischemic heart disease. *Circulation* 2004;109:e56-e58
 15. ALTER DA, NAYLER CD, AUSTIN PC, TU JV: Biology or bias: Practice patterns and long-term outcomes for men and women with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1909-1916
 16. Heart disease and stroke statistics-2005 update. Dallas, Tex: American Heart Association 2004
 17. VACCARINO V, KRUMHOLZ HM, YARZEBSKI J et Al: Sex difference in 2-year mortality after hospital discharge for myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2001;134:173-181
 18. PINSKY JL, JETTE AM, BRANCH LG et Al: The Framingham Disability Study: Relationship of various coronary heart disease manifestations to disability in older persons living in the community. *Am J Public Health* 1990;80:1363-1367
 19. TURNER ME, FARKAS J, DUNMIRE J et Al: Which Sry locus is the hypertensive Y Chromosome locus? *Hypertension* 2009;53:430-435
 20. RESCH U, SCHICHL YM, SATTTLER S, DE MARTIN R: XIAP regulates intracellular ROS by enhancing antioxidant gene expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;375:156-161
 21. BHUIYAN MS, FUKUNAGA K: Activation of HtrA2, a mitochondrial serine protease mediates apoptosis: Current knowledge on HtrA2 mediated myocardial ischemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Ther* 2008;26:224-232
 22. PRICE RA, LI WD, KILKER R: An X-chromosome scan reveals a locus for fat distribution in chromosome region Xp21-22. *Diabetes* 2002;51:1989-1991
 23. AVNER P, HEARD E: X-chromosome inactivation: Counting, choice and initiation. *Nat Rev Genet* 2001;2:59-67
 24. SINGH ND, PETROV DA: Evolution of gene function on the X chromosome versus the autosomes. *Genome Dyn* 2007;3:101-118
 25. YANG X, SCHADT EE, WANG S et Al: Tissue-specific expression and regulation of sexually dimorphic genes in mice. *Genome Res* 2006;16:995-1004
 26. SHEARMAN AM, COOPER JA, KOTWINSKI PJ et Al: Estrogen receptor alpha gene variation and the risk of stroke. *Stroke* 2005;36:2281-2282
 27. POLLAK A, ROKACH A, BLUMENFELD A et Al: Association of oestrogen receptor alpha gene polymorphism with the angiographic extent of coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004;25:240-245
 28. ALESSIO AM, HOEHR NF, SIQUEIRA LH et Al: Association between estrogen receptor alpha and beta gene polymorphisms and deep vein thrombosis. *Thromb Res* 2007;120:639-645
 29. SCHUIT S, OEI HS, WITTEMAN J et Al: Estrogen receptor alpha gene polymorphisms and risk of myocardial infarction. *JAMA* 2004;291:2969-2977
 30. SUDHIR K, CHOU TM, CHATTERJEE K et Al: Premature coronary artery disease associated with a disruptive mutation in the estrogen receptor gene in a man. *Circulation* 1997;96:3774-3777
 31. SILANDER K, ALANNE M, KRISTIANSSON K et Al: Gender differences in genetic risk profiles for cardiovascular disease. *PLoS One* 2008;3:e3615
 32. TSAI CT, HWANG JJ, LAI LP et Al: Interaction of gender, hypertension, and the angiotensinogen gene haplotypes on the risk of coronary artery disease in a large angiographic cohort. *Atherosclerosis* 2009;203:249-256
 33. ORDOVAS JM: Gender, a significant factor in the cross talk between genes, environment, and health. *Gen Med* 2007;4 Suppl B:S111-122
 34. GIUSTI B, ROSSI L, LAPINI I et Al: Differential gene expression profiles identify two subgroups of acute coronary syndrome patients undergoing PCI with stent implantation. *Pathophysiol Haemos Thromb* 2009/2010;37(Suppl.1):247-288
 35. KUBLICKIENE K, LUKSHA L: Gender and the endothelium. *Pharmacol Rep* 2008;60:49-60
 36. RANKI HJ, BUDAS GR, CRAWFORD RM et Al: 17 beta-estradiol regulates expression of K_{ATP} channels in heart-derived H9c2 cells. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:367-374
 37. BOWLES D: A radical idea. Men and women are different. *Cardiovasc Res* 2004;61:5-6

L'EPIDEMIOLOGIA DELLE SINDROMI CORONARICHE ACUTE A PARTIRE DAI DATI AMMINISTRATIVI. L'ESPERIENZA DELLA REGIONE LOMBARDIA

Elena Corrada, Pietro Barbieri*, Marco Mennuni, Patrizia Presbitero

Dipartimento Cardiologico, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (MI)

**Cardiologia Ospedale Uboldo Cernusco sul Naviglio, AO di Melegnano*

È noto che la sindrome coronarica acuta (SCA) presenta nei due sessi differenze che riguardano l'epidemiologia, i meccanismi fisiopatologici, il quadro clinico e l'utilizzo delle risorse sanitarie dedicate alla sua cura.

Dal punto di vista epidemiologico la principale differenza riguarda il fatto che l'incidenza di infarto miocardico acuto (IMA) nell'uomo è circa doppia di quella della donna e che tale differenza cambia a seconda della fascia di età esaminata, risentendo nella donna in particolare del verificarsi della menopausa¹⁻³.

Alcuni cambiamenti stanno inoltre modificando l'epidemiologia delle SCA nella popolazione del mondo occidentale a seguito dell'invecchiamento della popolazione generale, di una maggior attività di prevenzione e cura dei fattori di rischio cardiovascolare e di un trattamento più precoce ed aggressivo della SCA.

L'incidenza di IMA grazie a prevenzione e cura è andata riducendosi negli anni^{1,4-6} ma, in considerazione dell'aumento dell'incidenza di IMA con l'età e dell'incremento della durata della vita media, il numero assoluto di IMA che andiamo a osservare e curare è in aumento. Tale incremento potrebbe riguardare in particolare il sesso femminile che notoriamente presenta una vita media più lunga.

La presentazione clinica della SCA è inoltre modificata a seguito di una segnalata riduzione dell'incidenza dell'infarto sopra ST (STEMI) rispetto a quello senza sopra ST (NSTEMI)^{4,7} e questa variazione potrebbe riguardare maggiormente il sesso femminile in quanto il NSTEMI sembra più frequente nelle donne e negli anziani⁸⁻¹¹.

Una maggior disponibilità del trattamento interventistico delle SCA ne ha migliorato la prognosi e potrebbe aver esteso l'utilizzo di risorse sanitarie avanzate a quelle categorie di persone anziane e con patologie associate prima escluse dal trattamento interventistico che in gran parte sono rappresentate dal sesso femminile.

Le principali fonti di informazioni sulle SCA sono rappresentate dai grandi trial clinici e dai registri nazionali. Nei trial clinici il sesso femminile è poco rappresentato e sicuramente i casi sono selezionati¹². I grandi registri nazionali (americani, svedesi, svizzeri, tedeschi, francesi)^{9-11, 13-18} risentono ancora di una selezione della casistica in quanto le informazioni potrebbero riguardare non tutti i pazienti consecutivi ed essere raccolte solo in centri specialistici. Altri studi, ad esempio un registro francese¹⁹, uno canadese²⁰, uno svedese-danese²¹, hanno utilizzato i dati provenienti da database amministrativi basati sulle schede di dimissione ospedaliera. Sia i trial che i registri sono inoltre realizzati su popolazioni con caratteristiche etniche diverse da quella italiana.

In Italia abbiamo un'esperienza condotta a Firenze che ha utilizzato i dati provenienti dalle schede di dimissione ospedaliera (SDO) di sei aree urbane del nord, del centro e del sud²². Sempre in Italia sono disponibili diverse fonti per valutare incidenza, prevalenza e mortalità dell'IMA (ISTAT, Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare, Registro Nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari, progetto Cuore, progetto MONICA). Queste fonti¹ non sono aggiornate però agli ultimi anni in cui è in atto la variazione dell'epidemiologia sopra descritta, riguardano solo aree campione, utilizzano i criteri diagnostici MONICA diversi dalle ultime definizioni di IMA delle società internazionali, escludono soggetti di età > 75 anni che invece costituiscono una percentuale elevata dei nostri pazienti e non hanno dati relativi all'utilizzo delle risorse sanitarie né informazioni relative allo stato sociale e familiare.

Gli archivi amministrativi costituiti dalle SDO costituiscono invece una fonte di informazioni aggiornate e non selezionate relative a tutti i ricoveri e a tutte le strutture sanitarie del territorio in cui è possibile raccogliere dati re-

lativi alla diagnosi, all'outcome ospedaliero, all'utilizzo delle strutture sanitarie e alle caratteristiche demografiche della popolazione. Studi precedenti hanno dimostrato la validità di utilizzo dei database amministrativi in termini di controllo di qualità e hanno identificato le corrette metodologie di estrazione dei dati²²⁻²⁶.

Il limite principale dell'utilizzo dei database amministrativi dei ricoveri ospedalieri, al fine di una valutazione epidemiologica, è rappresentato dal fatto che non sono compresi i casi che non giungono all'ospedale e in particolare tutti i morti della fase pre ed extraospedaliera.

Nell'ambito di programmi ministeriali di ricerca finalizzata sull'infarto miocardico acuto, la Regione Lombardia ha deciso di creare una banca dati derivati dalle SDO relative ai ricoveri dei residenti della Regione degli anni 2000-2008 che possa essere fonte di informazione di vari progetti di ricerca. In particolare uno di questi progetti è dedicato a valutare l'epidemiologia attuale dell'IMA nel sesso femminile e le eventuali diversità rispetto a quello maschile in termini di incidenza, utilizzo di risorse sanitarie, outcome ospedaliero, sopravvivenza a distanza ed elementi clinici e socio-demografici ad essi correlati.

Metodologia

Il dataset è stato costituito utilizzando i dati provenienti dall'archivio regionale degli anni 2000-2008 delle SDO e dell'attività ambulatoriale per i dati relativi al pronto soccorso, dall'archivio regionale di mortalità, dai dati provenienti dai ricoveri extraregione per i residen-

ti in Regione Lombardia (anni 2000-2007). È stato generato un codice anonimo per ogni individuo di link fra i vari database così da individuare il singolo soggetto e ogni suo possibile ricovero ospedaliero.

In particolare dall'archivio delle SDO sono stati estratti tutti i ricoveri che in base alla diagnosi principale di dimissione appartengono ai gruppi MDC (major diagnostic category) 1, 4 e 5 corrispondenti alle malattie dell'apparato neurologico, respiratorio e cardiocircolatorio. I ricoveri per un caso di infarto miocardico acuto sono stati identificati come quelli di età > 18 anni, con codice 410 in diagnosi principale o in diagnosi secondaria se in prima ci sono determinati codici identificativi di complicanze cardiache maggiori (4271, 42741, 42742, 4275, 4281, 4295, 4296, 42971, 42979, 42981, 5184, 7802, 78551, 41410, 4230)²². L'utilizzo di questo criterio rispetto ad altri più restrittivi^{23,24} in cui venivano selezionati solo i casi con in diagnosi principale il codice 410.1-9 finale 0 e 1 permette a nostro parere di reclutare i casi con complicanze più severe ed uso di risorse più elevato (esempio pz in shock o arresto cardiaco trattato con tracheotomia). L'infarto era considerato NSTEMI se il codice era 410.7.

Descrittiva della popolazione

Sono stati identificati 128.750 soggetti con almeno un episodio di infarto, di questi 82.505 sono uomini (64%) e 46.245 donne (36%). La percentuale delle donne tende ad aumentare negli anni passando dal 34% del 2000 al 37% del 2008 (tabella I).

Tabella I Numero di soggetti con infarto nei due sessi e nei due tipi di infarto per anno di osservazione

Anno	STEMI			NSTEMI			Totale INFARTI		
	Uomini	Donne	%Donne/ Tot. STEMI	Uomini	Donne	%Donne/ Tot. NSTEMI	Uomini	Donne	%Donne/ Tot. IMA
2000	5811	2747	32.1%	2090	1333	38.9%	7901	4080	34.0%
2001	5766	2713	32.0%	2577	1547	37.5%	8343	4260	33.8%
2002	5519	2856	34.1%	2954	1944	39.7%	8473	4800	36.2%
2003	5580	2771	33.2%	3337	2204	39.8%	8917	4975	35.8%
2004	5517	2834	33.9%	3608	2459	40.5%	9125	5293	36.7%
2005	5332	2831	34.7%	4065	2737	40.2%	9397	5568	37.2%
2006	5358	2725	33.7%	4001	2585	39.2%	9359	5310	36.2%
2007	5280	2862	35.2%	3975	2746	40.9%	9255	5608	37.7%
2008	5100	2618	33.9%	3981	2649	40.0%	9081	5267	36.7%

Tabella II Percentuale di donne nelle varie fasce d'età nella popolazione complessiva e nei due tipi di infarto

Età	Totale	STEMI	NSTEMI
< 45	14%	13%	17%
45-54	14%	12%	17%
55-64	19%	18%	22%
65-74	31%	31%	32%
75-84	50%	51%	49%
> 84	68%	71%	66%
Totale	36%	33%	40%

Il rapporto tra la percentuale di uomini e donne con infarto è però variabile nelle diverse fasce d'età (< 45, 45-54, 55-64, 65-74, 75-84, > 85): al di sotto dei 55 anni solo il 14% dei casi di infarto si presenta nel sesso femminile mentre oltre gli 85 ben il 68% sono donne (tabella II).

Infatti l'età media della popolazione maschile è di 65.8 ± 12.8 e di quella femminile 75.9 ± 11.7 . In particolare (tabella III) si nota che le donne hanno > 74 anni nel 62% dei casi (58% negli STEMI e 66% nei NSTEMI) rispetto al 28% degli uomini (22% negli STEMI e 35% nei NSTEMI), mentre nella fascia < 55 è compreso il 6% delle donne e il 20% degli uomini con infarto. L'età media della popolazione tende lievemente a crescere negli anni in entrambi i sessi (tabella IV).

L'infarto è classificato come STEMI in 76.511 casi (59%) e come NSTEMI in 52.239 (41%).

Gli STEMI sono uomini nel 67% e donne nel 33% con un'età media degli uomini $63.9 \pm$

Tabella III Percentuale di popolazione nelle varie fasce d'età nei due sessi nella popolazione complessiva e nei due tipi di infarto

Età	Totale		STEMI		NSTEMI	
	Uomini	Donne	Uomini	Donne	Uomini	Donne
< 45	5%	2%	6%	2%	4%	1%
45-54	15%	4%	18%	5%	11%	3%
55-64	24%	10%	27%	11%	21%	9%
65-74	28%	22%	27%	24%	29%	21%
75-84	21%	38%	17%	36%	26%	40%
> 84	7%	24%	5%	22%	9%	26%

12.6 e delle donne 74.9 ± 12.0 . I NSTEMI sono uomini nel 60% dei casi e donne nel 40% con un'età media degli uomini di 68.6 ± 12.5 e delle donne di 77.0 ± 11.2 .

Incidenza negli anni

Dal 2000 al 2008 aumenta il numero totale di soggetti con infarto (tabella I) in entrambi i sessi ma questo soprattutto per un aumento importante dei NSTEMI. Il numero dei pazienti con STEMI mostra una trend di riduzione soprattutto negli uomini. Il numero dei pazienti con NSTEMI tende a raddoppiare in entrambi i sessi.

L'incidenza di STEMI e NSTEMI nei due sessi standardizzata per fasce d'età negli anni dal 2000 al 2007 è illustrata in figura 1.

Valutando la casistica complessiva si evidenzia che per quanto riguarda lo STEMI l'incidenza negli uomini va da 155 a 146 casi ogni 100.000 abitanti con un andamento in riduzio-

Tabella IV Età media della popolazione di STEMI e NSTEMI nei due sessi negli anni

Anno	STEMI		NSTEMI	
	Uomini	Donne	Uomini	Donne
2000	63.5 ± 12.3	73.5 ± 11.9	67.3 ± 12.7	76.2 ± 10.6
2001	63.8 ± 12.5	74.5 ± 11.9	68.0 ± 12.2	76.6 ± 10.7
2002	63.8 ± 12.6	75.1 ± 11.9	68.7 ± 12.3	76.8 ± 11.0
2003	64.2 ± 12.6	75.4 ± 11.7	68.5 ± 12.4	77.5 ± 11.5
2004	63.9 ± 12.7	74.8 ± 12.2	68.4 ± 12.4	77.3 ± 11.1
2005	64.1 ± 12.9	75.0 ± 12.3	68.6 ± 12.7	76.9 ± 11.4
2006	64.0 ± 12.7	75.6 ± 12.0	69.2 ± 12.5	76.6 ± 11.5
2007	64.3 ± 12.6	75.3 ± 12.0	69.1 ± 12.6	77.6 ± 11.2
2008	64.5 ± 12.7	75.3 ± 12.2	69.2 ± 12.6	77.5 ± 11.4
Totale	63.9 ± 12.6	74.9 ± 12.0	68.6 ± 12.5	77.0 ± 11.2

Figura 1 Tassi Standardizzati di Incidenza (numero nuovi casi su 100.000 di abitanti) di STEMI e NSTEMI nella popolazione totale e nelle varie fasce di età.

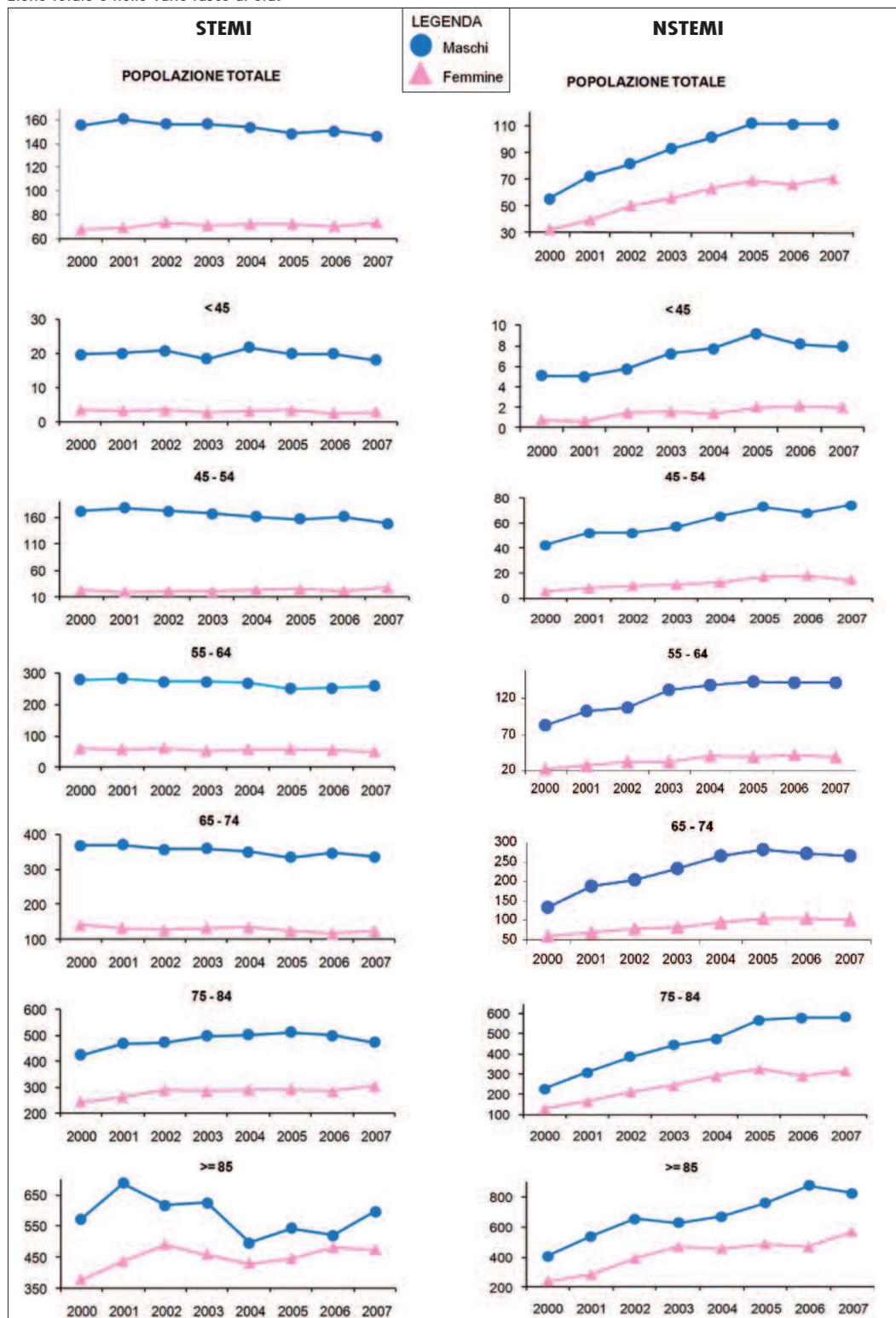


Tabella V Mortalità per infarto miocardico acuto per età e per tipo di infarto nei due sessi

STEMI													
18-44		45-54		55-64		65-74		75-84		> 85		Totale	
♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
1.4%	3.7%	1.9%	2.7%	3.4%	4.9%	7.0%	8.7%	16.2%	16.9%	28.7%	28.2%	7.4%	15.1%
NSTEMI													
18-44		45-54		55-64		65-74		75-84		> 85		Totale	
♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
1.0%	1.8%	1.6%	2.4%	3.0%	2.7%	6.0%	5.6%	11.7%	9.7%	20.6%	19.0%	7.6%	10.4%

ne negli ultimi 2 anni, mentre per le donne si va da 67 a 73 ogni 100.000 abitanti con un andamento stabile.

Per quanto riguarda il NSTEMI si passa da 55 a 111 casi ogni 100.000 abitanti negli uomini e da 32 a 70 ogni 100.000 nelle donne. In entrambi i sessi è presente un significativo incremento che avviene progressivamente negli anni che vanno dal 2000 al 2005 per poi stabilizzarsi.

L'incidenza di infarto aumenta progressivamente con l'aumentare dell'età in entrambi i sessi per tutti e due i tipi di infarto.

L'incidenza di STEMI è sempre superiore a quella del NSTEMI ma, oltre i 75 anni, in entrambi i sessi, dal 2005 il rapporto si inverte.

Mortalità ospedaliera

La mortalità ospedaliera è maggiore nelle donne rispetto a quella degli uomini e questo vale sia per i pazienti con STEMI (15.1% vs 7.4%) sia per i pazienti con NSTEMI (10.4% vs 7.6%) (tabella V).

Tabella VI Percentuale di pz deceduti dopo un primo infarto nel periodo di osservazione (2000-2008) nei due sessi per fasce d'età e per tipo di infarto

Età	STEMI		NSTEMI	
	Uomini	Donne	Uomini	Donne
< 45	4.1%	9.5%	3.6%	3.0%
45-54	6.2%	8.0%	6.6%	6.0%
55-64	12.2%	14.5%	13.4%	12.0%
65-74	26.0%	26.0%	27.6%	25.4%
75-84	50.0%	48.5%	50.0%	44.4%
> 84	77.0%	73.4%	72.1%	70.1%
Totale	24%	41.9%	31.5%	42.6%

Suddividendo la popolazione per fasce d'età è evidente che la mortalità aumenta con il crescere dell'età. Se confrontiamo la mortalità nei due sessi per fasce d'età si evidenzia che la mortalità è superiore nelle donne rispetto agli uomini solo al di sotto dei 75 anni nello STEMI; mentre oltre i 75 anni gli uomini hanno una mortalità simile a quella delle donne nello STEMI ma superiore a quella del sesso femminile nel NSTEMI.

Sopravvivenza a lungo termine

È stata condotta un'analisi della sopravvivenza a lungo termine considerando la mortalità totale non essendo possibile derivare dagli archivi regionali di mortalità la causa di morte. Ogni soggetto è stato inserito nell'analisi al momento del suo primo infarto e tenuto in osservazione fino al 31 dicembre 2008 se sopravvissuto o al momento della sua morte se avvenuta in tale periodo.

Durante il periodo di osservazione nei pazienti con STEMI sono morti il 24% degli uomini e il 42% delle donne mentre nei pz con NSTEMI il 32% degli uomini e il 43% delle donne (tabella VI), con una mortalità crescente con l'aumentare dell'età in entrambi i sessi. L'età media al momento del decesso negli uomini era di 75 ± 10 anni (mediana 76 aa) mentre nelle donne di 82 ± 9 (mediana 83 aa).

Analizzando il timing del decesso (tabella VII) si evidenzia che la maggior parte dei decessi avviene nel primo periodo di osservazione e nelle donne prima degli uomini sia per lo STEMI (mediana 1.9 mesi per le donne vs 5 mesi per gli uomini) che per il NSTEMI (mediana 5.5 mesi donne vs 7 mesi uomini).

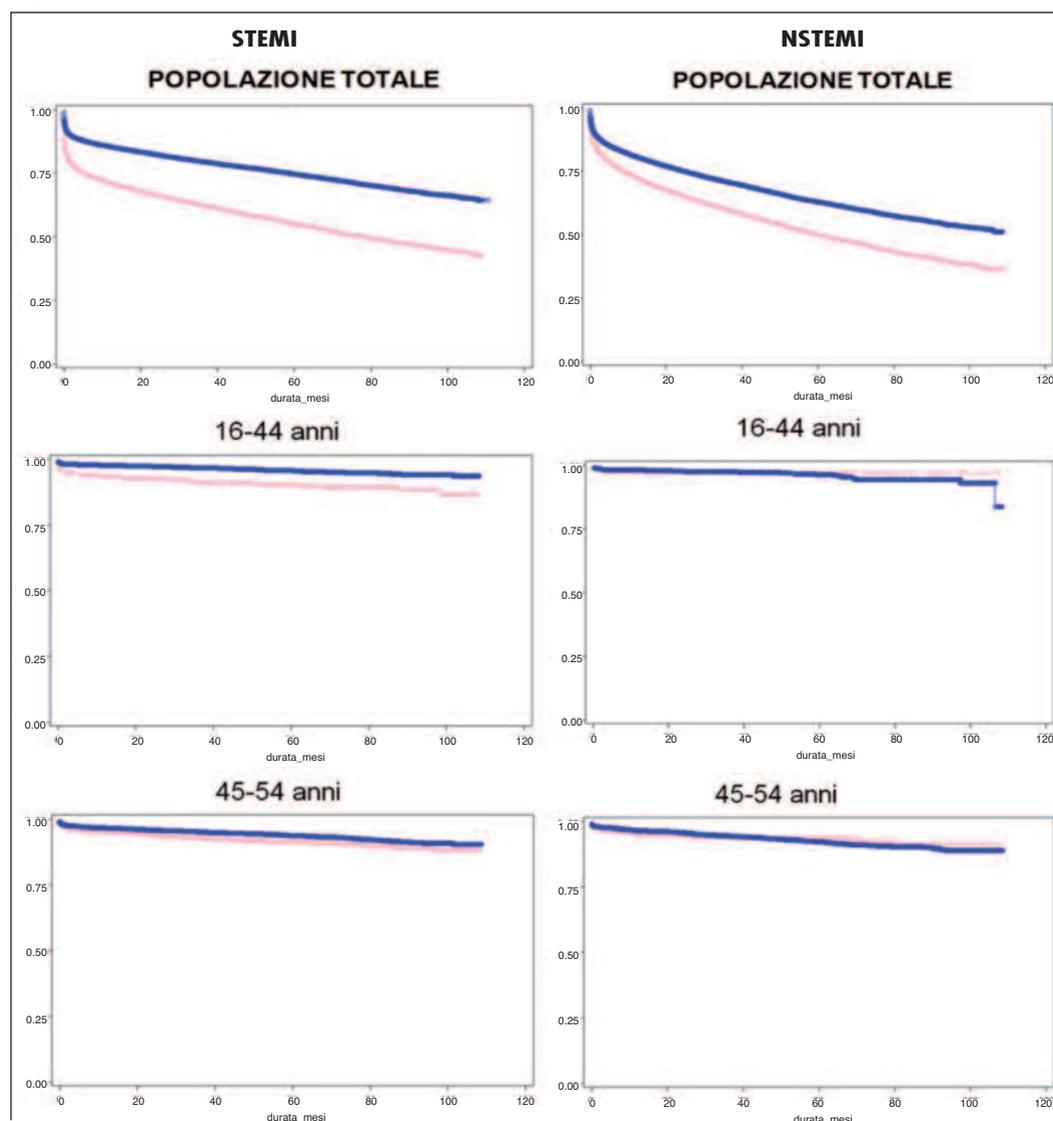
Tabella VII Timing (mediana in mesi) del decesso dopo un primo infarto nel periodo di osservazione (2000-2008) nei due sessi per fasce d'età e tipo di infarto

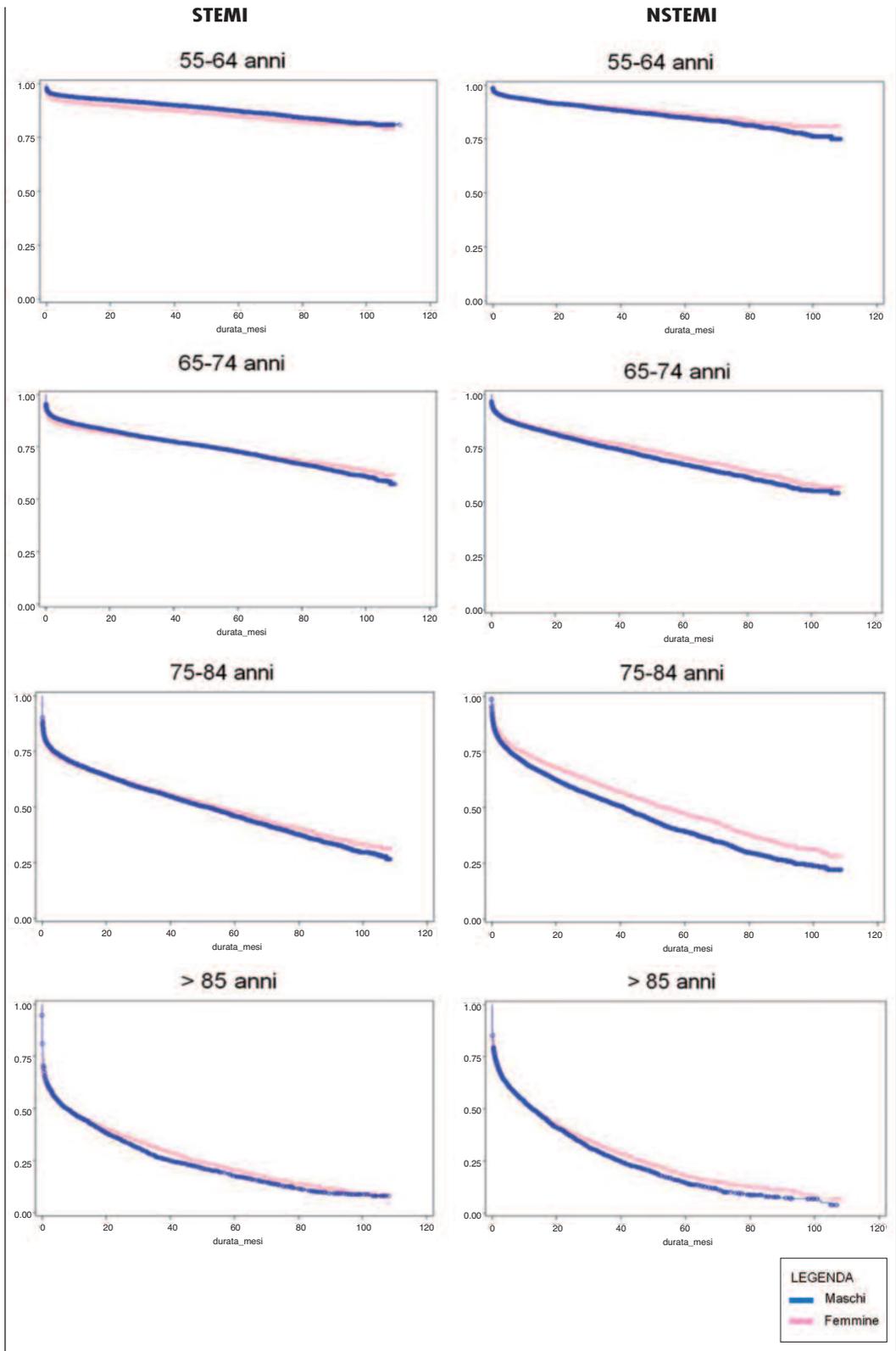
Età	STEMI		NSTEMI	
	Uomini	Donne	Uomini	Donne
< 45	8.7	1.5	13.1	0.5
45-54	7.9	2.6	12.9	2.9
55-64	8.6	2.6	12.4	8.5
65-74	7.9	2.7	9.4	8.4
75-84	4.1	2.6	6.2	6.8
> 84	1.8	1.3	4.0	3.6
Totale	5.0	1.9	6.9	5.4

Dall'analisi delle curve di sopravvivenza si evidenzia che essa risulta significativamente inferiore nelle donne rispetto agli uomini (figura 2) sia per lo STEMI che per il NSTEMI nella popolazione complessiva ma questo è in gran parte legato al fatto che le donne muoiono di più perché sono più anziane. Infatti costruendo le curve di sopravvivenza per fasce d'età e tipo di infarto si osserva un'eterogeneità di rilevazioni:

1. nei pz con STEMI la sopravvivenza è significativamente inferiore nelle donne rispetto agli uomini solo nelle fasce d'età < 65 anni mentre la sopravvivenza è simile in età più avanzata;

Figura 2 Curve di sopravvivenza per tipo di infarto e per fasce di età.





2. nei pz con NSTEMI gli uomini hanno una sopravvivenza inferiore nelle fasce d'età > 65 anni, mentre la sopravvivenza è simile nelle fasce di età inferiore.

Discussione

Nella Regione Lombardia, utilizzando il database amministrativo relativo ai ricoveri ospedalieri per casi di infarto miocardico negli anni 2000-2008, è stata condotta un'analisi epidemiologica di confronto tra i due sessi; da questa esperienza si possono trarre le seguenti considerazioni.

In primo luogo si conferma che l'uso di questa fonte permette di avere dati utili ed analizzabili per quanto riguarda le informazioni generali di incidenza, letalità, sopravvivenza e utilizzo delle risorse sanitarie. Questi dati derivati da tutti gli ospedali, indipendentemente dal tipo di reparto di ricovero, offrono un quadro completo del mondo reale. In particolare questo è importante per la donna che spesso non è compresa nei registri e nei trial perché probabilmente molti ricoveri, per età avanzata, avvengono in ambienti non cardiologici.

Come già dimostrato in registri nazionali e internazionali^{1,3,6}, anche nella nostra popolazione si conferma che la percentuale di donne con infarto è la metà dell'uomo anche se tale rapporto è molto diverso nelle varie fasce d'età e tende a ridursi negli anni. Nel 2000 il 34% degli infarti sono donne mentre nel 2008 lo è il 37%. Tra i soggetti con un primo infarto con meno di 65 anni poco meno del 20% sono donne, in quelli con più di 75 anni sono donne circa la metà dei casi.

Le donne con infarto sono più vecchie degli uomini di circa 10 anni^{2,3}. Nella nostra esperienza le donne hanno un'età molto avanzata: il 62% delle donne con infarto ha più di 74 anni rispetto al 28% degli uomini. L'elevata percentuale di anziani potrebbe dipendere dal fatto di non avere selezionato i ricoveri.

L'incidenza nella popolazione sia dello STEMI sia del NSTEMI aumenta con l'età in entrambi i sessi; l'incidenza negli uomini è sempre superiore a quella delle donne ma la differenza si riduce con l'aumentare dell'età: il rapporto dell'incidenza femmine/maschi con infarto al di sotto dei 45 anni è 1:6 mentre tra 75-84 anni è 1:1.5.

In entrambi i sessi il numero dei casi di STEMI è superiore a quello dei NSTEMI anche se tale dato si modifica nel tempo: nel 2000 erano NSTEMI il 29% degli infarti ma nel 2008 lo sono il 46%. Nelle donne, come noto^{8,9,11}, è maggiore la percentuale di casi di NSTEMI rispetto all'uomo, forse per l'età più avanzata, passando dal 33% del 2000 al 50% del 2008.

L'incidenza dello STEMI è in lieve riduzione ma solo negli ultimi anni e solo nel sesso maschile. L'incidenza del NSTEMI aumenta in entrambi i sessi e al di sopra dei 75 anni supera quella dello STEMI; l'incremento è progressivo dal 2000 fino al 2005 per poi stabilizzarsi. Questo fenomeno può essere dovuto, oltre che all'aumento dell'età della popolazione, soprattutto all'introduzione progressiva nell'uso clinico della troponina come criterio diagnostico avvenuta dopo la pubblicazione del documento di definizione dell'infarto delle società internazionali pubblicato nel 2000²⁷ con conseguente estensione dell'utilizzo della diagnosi di infarto a casi precedentemente classificati come angina instabile.

Confrontando i nostri dati con quelli di altre realtà emergono similitudini e differenze.

Nel Registro Nazionale dell'Infarto Miocardico (NRMI) statunitense⁶ tra il 1990 e il 2006 aumenta la percentuale del NSTEMI sul totale degli infarti passando dal 14% al 59% con un'inversione del rapporto tra i due tipi di infarto più evidente rispetto alla nostra esperienza. In USA l'incidenza di STEMI^{6,7} mostra una riduzione, anche per loro più evidente negli uomini, ma superiore a quanto da noi osservato, mentre il NSTEMI ha un incremento in entrambi i sessi con una dinamica temporale simile alla nostra. Nel NRMI aumenta come nella nostra esperienza la percentuale delle donne dal 32% al 37%, in modo più evidente tra i pazienti con NSTEMI che sono globalmente più vecchi; aumenta l'età media in entrambi i sessi in modo più evidente tra le donne con STEMI.

Le esperienze europee pubblicate^{21,28-30} sono difficilmente confrontabili per essere state svolte in periodi e con criteri diversi di raccolta dati. Nell'Euro Heart Survey^{29,30} (2000-2001), della zona mediterranea, ad esempio, in cui lo STEMI rappresenta il 42% degli infarti, nei pazienti sotto i 65 anni le donne rappresentano il 21% dei casi e hanno meno STEMI degli uomini.

Confrontando i nostri dati con quelli di altre esperienze italiane si evidenzia che l'incidenza dell'infarto nella donna nella nostra regione è più alta di quella registrata in altre zone di Italia e in altri periodi (Firenze, Torino, Taranto, Roma, Pisa, Venezia negli anni 2002-2004; registro nazionale degli eventi coronarici anni 1998-99 in popolazione di età < 75 anni)^{1,22}.

I confronti con altre esperienze sono quindi condizionati dalla diversità di popolazione selezionata: limiti di età, tipo di ospedale, criteri di estrazione e di diagnosi, periodo di osservazione. Le differenze potrebbero anche essere legate a differenze razziali e di migrazione di popolazione, ad un maggior uso di procedure interventistiche e un maggior utilizzo di farmaci e di stili di vita per la prevenzione cardiovascolare.

La variazione epidemiologica in corso sia per invecchiamento della popolazione sia per tipologia di manifestazione clinica (NSTEMI > STEMI) dovrà portare a cambiamenti di organizzazione e tipologia delle strutture sanitarie e dell'emergenza cardiologica.

È noto che le donne hanno una mortalità ospedaliera per infarto circa doppia di quella degli uomini e in particolar modo se colpite da STEMI (15% vs 7%) piuttosto che NSTEMI (10% vs 7%). Anche per la sopravvivenza a lungo termine la popolazione complessiva delle donne sembra presentare dati più sfavorevoli. I dati di mortalità riportati nella nostra esperienza sono in linea con quanto riportato in letteratura^{1-3, 6, 8-11, 13-19, 31-35}.

La mortalità ovviamente aumenta con l'età in entrambi i sessi, quindi la maggior mortalità delle donne è in gran parte legata all'età più avanzata. È stato dimostrato che dopo aver aggiustato la popolazione dei due sessi per età, copatologie e tipo di trattamento, tali differenze di mortalità si annullano anche se alcuni autori sostengono che esiste un maggior rischio di morte legato comunque al sesso femminile^{8,33}.

Infatti analizzando la mortalità per fasce d'età si evidenzia che le donne muoiono di più degli uomini soprattutto nelle fasce d'età inferiori negli STEMI mentre nei NSTEMI la mortalità è simile ma maggiore negli uomini al di

sopra dei 75 anni. A conclusioni analoghe sono giunti i ricercatori del NMRI^{11,35} e di un registro svizzero¹⁷. Proprio nell'età in cui la donna ha una incidenza di infarto ridotta quando si ammalia assume delle caratteristiche di particolare gravità. A spiegazione della maggior mortalità delle donne giovani viene addotto una maggior presenza di fattori di rischio³⁶ come se la donna protetta nella fase fertile della sua vita per ammalarsi deve esporsi ad un carico elevato di fattori di rischio che quindi ne aggravano la prognosi. Una diversità anatomopatologica della placca instabile e del carico trombotico così come della fisiopatologia e dell'estensione della malattia coronarica potrebbero essere altri elementi condizionanti la prognosi della donna giovane. Inoltre una presentazione più tardiva^{13, 14, 19} e con sintomi atipici^{37, 38} potrebbe condizionare l'utilizzo di terapie efficaci in tempi adeguati.

Abbiamo evidenziato inoltre che dopo un infarto le donne muoiono mediamente qualche mese prima degli uomini. Anche altri studi hanno mostrato che le donne hanno una mortalità precoce (prime 24 ore e ospedaliera) maggiore degli uomini^{9, 11, 16, 18, 33}. La comprensione di questo fenomeno andrà migliorata con la valutazione dei trattamenti effettuati in corso di infarto.

Va sottolineato che la mortalità ospedaliera del mondo reale comprensiva di tutti i tipi di ospedale e di trattamento è sicuramente maggiore di quanto osservato nel trial clinici randomizzati con casistiche selezionate in cui ricordiamo che il sesso femminile è spesso poco rappresentato.

Per una miglior comprensione del quadro descritto sono necessari altri approfondimenti fisiopatologici e clinici che verranno sviluppati nell'ambito di questo progetto di ricerca e nei progetti parte dello stesso programma strategico. In particolare sarà nostro obiettivo la valutazione nei due sessi dell'utilizzo delle risorse sanitarie intese come procedure di rivascolarizzazione coronarica e come tipologia di ricovero ospedaliero e la loro correlazione con gli end point clinici. Sarà infine studiata la prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare nei due sessi e la sua correlazione con la malattia coronarica e l'evoluzione clinica.

BIBLIOGRAFIA

1. COMMISSIONE "EPIDEMIOLOGIA NAZIONALE E REGIONALE". Epidemiologia nazionale e regionale. *G Ital Cardiol* 2009;10(Suppl 3-6):38S-57S
2. PILOTE L, DASGUPTA K, GURU V et Al: A comprehensive view of sex-specific issues related to cardiovascular disease. *CMAJ* 2007;176(6):S1-44
3. ANDREOTTI F, MARCHESI N: Women and coronary disease. *Heart* 2008;94:108-116
4. MOVAHED MR, RAMARAJ R, HASHEMZADEH M et Al: Rate of acute ST-elevation myocardial infarction in the United States from 1988 to 2004 (from the Nationwide Inpatient Sample). *Am J Cardiol* 2009 Jul 1;104(1):5-8
5. MOVAHED MR, RAMARAJ R, HASHEMZADEH M et Al: Nationwide trends in the age adjusted prevalence of non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) across various races and gender in the USA. *Acute Cardiac Care* 2010;12:58-62
6. ROGERS WJ, FREDERICK PD, STOEHR E et Al: Trends in presenting characteristics and hospital mortality among patients with ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J* 2008;156:1026-1034
7. YEH WE, SIDNEY S, CHANDRA M et Al: Population Trends in the Incidence and Outcomes of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2010;362:2155-2165
8. HOCHMAN JS, TAMIS JE, THOMPSON TD et Al: Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:226-232
9. JNEID H, FONAROW GC, CANNON CP et Al: Sex Differences in Medical Care and Early Death After Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2008;118:2803-2810
10. LANSKY AJ, HOCHMAN JS, WARD PA et Al: Percutaneous Coronary Intervention and Adjunctive Pharmacotherapy in Women. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2005;111:940-953
11. CHAMPNEY KP, FREDERICK PD, BUENO H et Al: The joint contribution of sex, age and type of myocardial infarction on hospital mortality following acute myocardial infarction: *Heart* 2009;95:895-899
12. LEE PJ, ALEXANDER K, HAMMILL BG, PASQUALI S, PETERSON ED: Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndrome. *JAMA* 2001;286:708
13. HEER T, SCHIELE R, SCHNEIDER S et Al: Gender Differences in Acute Myocardial Infarction in the Era of Reperfusion (The MITRA Registry): *Am J Cardiol* 2002;89:511-551
14. HEER T, GITT AK, JUENGER C et Al: Gender Differences in Acute Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am Journal of Cardiology* 2006;98:160
15. BLOMKALNS AL, CHEN AY, HOCHMAN JS et Al: Gender Disparities in the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Large-Scale Observations From the CRUSADE. *JACC* 2005;45(6):832-837
16. BONARJEE VS, ROSENGREN A, SNAPINN SM et Al: Sex-based short- and long-term survival in patients following complicated myocardial infarction. *European Heart Journal* 2006;27:2177-2183
17. RADOVANOVIC D, ERNE P, URBAN P et Al: Gender differences in management and outcomes in patients with acute coronary syndromes: results on 20 290 patients from the AMIS Plus Registry. *Heart* 2007;93:1369-1375
18. BERGER JS, ELLIOTT L, GALLUP D et Al: Sex Differences in Mortality Following Acute Coronary Syndromes. *JAMA* 2009;302(8):874-882
19. MILCENT C, DORMONT B, DURAND-ZALESKI I et Al: Gender Differences in Hospital Mortality and Use of Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction. Microsimulation Analysis of the 1999 Nationwide French Hospitals Database. *Circulation* 2007;115:833-839
20. OUHOUMMANE N, ABDOUS B, EMOND V et Al: Impact of diabetes and gender on survival after acute myocardial infarction in the Province of Quebec, Canada – a population-based study. *Diabet Med* 2009;26:609-616
21. ABILDSTROM SZ, RASMUSSEN S, ROSÉN M et Al: Trends in incidence and case fatality rates of acute myocardial infarction in Denmark and Sweden. *Heart* 2003;89:507-511
22. BARCHIELLI A, BALZI D, BRUNI A et Al: Acute myocardial infarction incidence estimated using a standard algorithm based on electronic health data in different areas of Italy. *Epidemiol Prev* 2008;32(suppl 3):30-37
23. AHRQ (Inpatient Quality Indicators Technical Specifications, Ver 3.2a, March 2008) http://qualityindicators.ahrq.gov/downloads/iqi/iqi_technical_specs_v32a.pdf
24. ASSR (Parte 1: Identificazione, sperimentazione e validazione di alcuni indicatori di processo ed esito della qualità delle attività sanitarie) http://www.assr.it/agenas_pdf/SupplMon15_Indicatori_parte1.zip
25. CASTELLSAGUE J, STANG MR, TOMAS L et Al: Positive predictive value of ICD-9 codes 410 and 411 in the identification of cases of acute coro-

- nary syndromes in the Saskatchewan Hospital automated database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008 Aug;17(8):842-852
26. AUSTIN PC, DALY PA, TU JV: A multicenter study of the coding accuracy of hospital discharge administrative data for patients admitted to cardiac care units in Ontario. *Am Heart J* 2002;144:290
 27. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee Myocardial Infarction Redefined - A Consensus Document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *JACC* 2000;36(3):961
 28. LUNDBLAD D, HOLMGREN L, JANSSON JH et Al: Gender differences in trends of acute myocardial infarction events: The Northern Sweden MONICA study 1985-2004. *BMC Cardiovascular Disorders* 2008;8:17
 29. HASDAI D, BEHAR S, WALLENTIN L et Al: A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002 Aug;23(15):1190-1201
 30. ROSENGREN A, WALLENTIN L, K GITT A et Al: Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004 Apr;25(8):663-670
 31. BAIREY MERZ CN, SHAW LJ, REIS, SE et Al: Insights From the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. Part II: Gender Differences in Presentation, Diagnosis, and Outcome With Regard to Gender-Based Pathophysiology of Atherosclerosis and Macrovascular and Microvascular Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:S21-29
 32. HIRAKAWA Y, MASUDA Y, UEMURA K et Al: Differences in in-hospital mortality between men and women with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention in Japan: Tokai Acute Myocardial Infarction Study (TAMIS). *Am Heart J* 2006 Jun;151(6):1271-1275
 33. SIMON T, MARY-KRAUSE M, CAMBOU JP et Al: Impact of age and gender on in-hospital and late mortality after acute myocardial infarction: increased early risk in younger women. Results from the French nation-wide USIC registries. *European Heart Journal* 2006;27:1282-1288
 34. KRUMHOLZ HM, WANG Y, CHEN Y et Al: Reduction in Acute Myocardial Infarction Mortality in the United States Risk-Standardized Mortality Rates From 1995-2006. *JAMA* 2009;302(7):767-773.
 35. VACCARINO V, KRUMHOLZ HM, YARZEBSKI J et Al: Sex Differences in 2-Year Mortality after Hospital Discharge for Myocardial Infarction. *Ann Intern Med* 2001;134:173-181
 36. ANAND S, ISLAM S, ROSENGREN A et Al: Risk factor for myocardial infarction in women and men insights from the INTERHEART study. *Eur heart Journal* 2008;29:932
 37. CANTO JG, GOLDBERG RG, HAND MH et Al: Symptom Presentation of Women With Acute Coronary Syndromes Myth vs Reality. *Arch Intern Med* 2007;167(22):2405-2413
 38. SHAW LJ, MERZ CNB, PEPINE CJ et Al: Insights From the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. Part I: Gender Differences in Traditional and Novel Risk Factors, Symptom Evaluation, and Gender-Optimized Diagnostic Strategies. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:4S-20S

IL RICORSO ALLA RIVASCOLARIZZAZIONE E I SUOI RISULTATI NELLA DONNA. IL REGISTRO REAL DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Caterina Caminiti¹, Diego Ardisino², Luca Braglia³, Rossana De Palma⁴, Paolo Guastaroba⁴, Antonio Manari⁵, Antonio Marzocchi⁶, Paolo Ortolani⁶, Emilia Solinas²

¹Responsabile scientifico, Unità Operativa Ricerca e Innovazione, Azienda Ospedaliero-Universitaria Parma

²Unità Operativa Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Parma

³Unità Operativa Ricerca e Innovazione, Azienda Ospedaliero-Universitaria Parma

⁴Area Governo Clinico, Azienda Sanitaria Regionale Regione Emilia-Romagna

⁵Unità Operativa Cardiologia Interventistica, Azienda Ospedaliera Reggio-Emilia

⁶Unità Operativa Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Bologna

1. Introduzione e razionale

1.1 Introduzione

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte e ospedalizzazione nei paesi industrializzati; nella Unione Europea (UE) rappresentano la causa di morte per il 46% delle donne e il 39% degli uomini. Le cause sono attribuibili sia a uno stile di vita non sano (fumo, alimentazione scorretta, mancanza di esercizio fisico), sia ad altri fattori di rischio (colesterolo alto, diabete, ipertensione ecc.). Le malattie cardiovascolari non sempre portano a una morte rapida e priva di sofferenza, come comunemente ritenuto, ma spesso causano disabilità con sostanziale riduzione della qualità di vita.

La mortalità per malattie cardiovascolari nei paesi europei è in diminuzione, mentre è in aumento la prevalenza, a causa del miglioramento della sopravvivenza e dell'invecchiamento demografico. Tra le malattie cardiovascolari, la patologia cardiaca ischemica rappresenta la più comune causa di morte nella UE, mietendo 744.000 decessi all'anno: circa un uomo su sei (17%) e oltre una donna su sette (14%)¹.

In tutte le fasce di età l'incidenza di cardiopatia ischemica è maggiore negli uomini rispetto alle donne; tale differenza è massima in età giovanile e si riduce progressivamente con l'avanzare dell'età. Il rischio cardiovascolare aumenta per le donne a partire dalla menopausa e ad ogni fascia di età il tasso di mortalità è maggiore nella donna. La letteratura mostra differenze di "genere" anche sul piano delle condizioni psicologiche e in particolare nell'in-

cidenza di sintomatologie depressive, più frequenti nelle donne dopo infarto miocardico.

Con il termine "genere" (gender) si intende definire le categorie "uomo" e "donna", non solo fondate su differenze biologiche, ma anche condizionate da fattori ambientali, sociali e culturali, nonché dall'esperienza propria del singolo individuo. Con il termine "sesso" (sex), invece, si intende più semplicemente la caratterizzazione biologica dell'individuo.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha posto un'attenzione particolare sulle diversità con cui numerose patologie, un tempo ritenute tipicamente maschili, si manifestano nella popolazione femminile, formulando delle precise raccomandazioni.

La sensibilità e l'attenzione riservata all'approccio di genere sono dimostrate anche dalla presenza nel Bando del Ministero della Salute "Ricerca Finalizzata 2007" dell'area tematica "Medicina di genere". Questo studio è parte di un Programma Strategico, composto di 5 progetti, realizzati in 3 Regioni italiane (Lombardia, Emilia Romagna, Toscana).

1.2 Razionale

Diversi studi hanno analizzato la differenza tra maschi e femmine, nella popolazione di pazienti trattati con angioplastica coronarica percutanea transluminale (PTCA), in termini di risultati clinici e angiografici. In un ampio studio prospettico su 4.374 pazienti sottoposti a PTCA con stent metallici (BMS) le donne hanno mostrato una più bassa incidenza di restenosi al follow-up angiografico a sei mesi, minor frequenza di rivascularizzazione del va-

so target (TVR) ad 1 anno, e il genere femminile si è rivelato un predittore indipendente di assenza di restenosi². Al contrario, in un recente studio prospettico relativo a 4.768 PTCA eseguite su 3.921 pazienti (di cui il 30% donne) nel quale veniva indagato l'outcome combinato (mortalità, infarto miocardico e bypass in urgenza) in pazienti trattati con BMS, è stata dimostrata un'incidenza simile di eventi clinici in entrambi i sessi, sebbene le donne, soprattutto con età maggiore di 55 anni, avessero una maggiore probabilità di subire una lesione coronarica vascolare e sanguinamento, complicanze non spiegabili da caratteristiche di base e grandezza dell'arteria coronarica³. In uno studio più recente, condotto in Francia su 74.389 pazienti ricoverati con infarto miocardico acuto (IMA), la mortalità ospedaliera aggiustata per età e comorbidità era più alta per le donne, un risultato associato a una forte differenza di genere nell'erogazione di PTCA durante il ricovero⁴.

Nell'era dell'uso degli stent medicati (DES), sebbene le donne continuino a mostrare un peggiore profilo di rischio di base rispetto agli uomini, tra cui maggiore età e maggiore presenza di comorbidità, soprattutto diabete, esse presentano la stessa incidenza di successo procedurale e di eventi intra- ed extra-ospedalieri in confronto agli uomini⁵. La discordanza delle evidenze potrebbe essere imputabile a problemi metodologici (bassa potenza statistica, uso di dati amministrativi) e alla non generalizzabilità o non confrontabilità dei risultati (setting sperimentali e selezionati), nonché a differenze di accesso a diverse opzioni terapeutiche.

Questo è il primo studio italiano che mira a valutare l'impatto del genere sulla gestione clinica e sugli outcome dopo PTCA per pazienti con IMA (STEMI – infarto sopraslivellato – e nonSTEMI – infarto sottoslivellato). In particolare, riguarda un'ampia coorte non selezionata di pazienti, reclutati prospetticamente in una vasta area dell'Italia settentrionale, e analizza dati raccolti tramite un registro ad hoc (Registro regionale delle Angioplastiche coronariche, REAL). L'analisi mira a verificare se nella pratica clinica esistano differenze nell'uso, in termini di outcome clinici (effectiveness e complicanze) e di procedure di rivascularizzazione (PTCA con BMS o DES) tra uomini e

donne. Verrà inoltre indagata un'ipotesi emergente, secondo cui le donne più giovani presentano una più alta incidenza di complicanze vascolari e sanguinamento associati alla PTCA. L'ipotesi merita approfondimento in quanto, mentre alcuni studi evidenziano in maniera consistente una maggior frequenza di sanguinamenti e outcomes ischemici peggiori a breve sia a lungo termine nelle donne rispetto agli uomini^{6,7}, dati di studi più recenti appaiono contraddittori⁸⁻¹⁰.

2. Obiettivi

Obiettivo principale

Valutare differenze di “genere” in termini di maggiori eventi cardiaci avversi postprocedurali (Major Adverse Cardiac Events - MACE).

Obiettivi secondari:

- Valutare per entrambi i sessi l'accesso a interventi di documentata efficacia, sia complessi /costosi (PTCA primaria e stent medicati) sia relativamente semplici (terapia farmacologica come betabloccanti e statine).
- Misurare l'associazione tra il genere e il tasso di complicanze vascolari e di sanguinamento associato alla PTCA.
- Stimare in entrambi i sessi il grado di completezza e valutazione anatomica della rivascularizzazione coronarica.
- Eseguire il controllo di qualità del registro REAL tramite record linkage fra i database correnti e la revisione di un campione di cartelle cliniche.
- Confrontare indicatori a lungo termine (gestione e outcome clinici) in entrambi i sessi a 12, 24, e 36 mesi.

2.1 End point

L'end point principale è il tasso di MACE a 30 giorni in entrambi i sessi, definito come: morte, infarto miocardico, TVR (qualsiasi intervento di PTCA o bypass ripetuto per ragioni cliniche sul vaso target).

Gli end point secondari sono:

1. proporzione di pazienti con IMA, suddivisi per sesso, ricoverati in urgenza sottoposti a PTCA, e adesione postdimissione alle raccomandazioni terapeutiche;

2. percentuale di complicanze intraprocedurali;
3. successo procedurale, definito come presenza di una stenosi residua inferiore al 30% in presenza di un TIMI flow 3. Se sono state sottoposte a intervento > 1 lesioni coronariche, tutte le lesioni devono soddisfare i criteri;
4. sensibilità, specificità e valori predittivi del registro;
5. tasso di sopravvivenza e Hazard Ratio.

3. Metodologia

3.1 Disegno dello studio

Studio osservazionale multicentrico, basato sull'analisi di dati raccolti prospetticamente dalla pratica clinica tramite registro. Combinando dati desunti dal REAL con dati amministrativi disponibili nei database regionali (schede di dimissione ospedaliera, registro di mortalità, assistenza farmaceutica ospedaliera e territoriale), sarà inoltre determinata l'associazione con specifiche variabili assistenziali, controllando per le caratteristiche cliniche individuali dei pazienti.

3.2 Durata dello studio

Lo studio ha una durata di due anni.

3.3 Setting

Allo studio partecipano tutti i 13 centri di cardiologia interventistica pubblici e privati dell'Emilia-Romagna.

3.4 Dati raccolti

Il REAL, avviato a partire dal Luglio 2002 e attualmente in corso¹¹⁻¹³, è un registro prospettico che raccoglie in via informatica (web based) i dati anagrafici, clinici e angiografici di tutti i pazienti sottoposti consecutivamente a PTCA nella Regione Emilia-Romagna. Tutti i centri di cardiologia interventistica della Regione Emilia-Romagna partecipano alla raccolta dei dati mediante database locali. Dopo la rimozione delle informazioni sanitarie protette, i dati clinici e procedurali dei pazienti vengono raccolti in modo anonimo in un database dedicato, locato presso l'Agenzia Sanitaria della Regione Emilia-Romagna. Le informazioni raccolte comprendono:

– *caratteristiche cliniche*: età, sesso, fattori di

rischio coronarico, Charlson Index, insufficienza renale, BPCO, vasculopatia obliterante arti inferiori, pregresso infarto miocardico, pregresso ictus cerebri, pregresso cancro, pregressa PTCA o intervento di bypass aorto-coronarico, pregressi episodi di scompenso cardiaco, funzione sistolica ventricolare sinistra, valvulopatie cardiache associate, terapia anticoagulante in atto (warfarin), malattia coronarica mono o multivasale, tipo di presentazione clinica (STEMI vs. non-STEMI).

- *caratteristiche angiografiche*: numero e tipo di vasi coronarici malati (tronco comune, discendente anteriore, circonflesso, coronaria destra, bypass), complessità delle lesioni trattate (classificazione ACC/AHA), diametro di riferimento del vaso trattato, lunghezza lesione, sede lesione, flusso TIMI pre-post procedurale.
- *caratteristiche procedurali*: numero dei vasi/lesioni trattati, sede di accesso, tipo di procedura (POBA, impianto di stent, contropulsatore aortico), numero e tipo di stent impiantati, farmaci peri-procedurali somministrati (inibitori dei recettori piastriNICI IIb/IIIa, betabloccanti). Per pazienti con STEMI, tempistica: esordio dei sintomi-rivascolarizzazione del vaso colpevole, esordio dei sintomi-ammissione in ospedale, ammissione in ospedale-rivascolarizzazione del vaso colpevole.

4. Popolazione in studio

4.1 Criteri di inclusione

Tutti i pazienti ricoverati dal 2002 con diagnosi di STEMI/nonSTEMI e sottoposti a PTCA nelle strutture della Regione Emilia-Romagna.

4.2 Criteri di esclusione

Pazienti non residenti in Emilia-Romagna, a causa della difficoltà di reperire informazioni relative al follow-up.

5. Analisi dei dati

L'analisi principale, di tipo retrospettivo, sarà effettuata su tutti i dati raccolti nel registro REAL. Verrà eseguita anche un'analisi prospettica dei dati inseriti dal 2010, al fine di va-

lutare l'incidenza di eventi emorragici a breve termine dopo PTCA, confrontando la popolazione maschile con quella femminile.

5.1 Considerazioni sulla dimensione dello studio

Come riportato negli studi pubblicati^{11, 13}, mediamente nel REAL vengono inclusi circa 6.000 pazienti l'anno. Poiché il registro è stato attuato per descrivere la pratica clinica corrente, la dimensione dello studio non è stimata statisticamente, ma è determinata dai casi presenti.

5.2 Analisi statistica

Saranno inclusi nell'analisi tutti i pazienti rispondenti ai criteri di inclusione ed esclusione del protocollo per i quali sono stati raccolti dati validati. Le caratteristiche dei pazienti saranno descritte attraverso tabelle riassuntive. La valutazione statistica sarà prevalentemente di tipo descrittivo. Verranno calcolati frequenza assoluta e percentuale dei pazienti per le variabili categoriche mentre le variabili continue verranno descritte calcolando numero, media, deviazione standard, mediana, minimo e massimo. Metodi statistici multivariati (es. modello logistico) verranno impiegati per indagare quali parametri socio-demografici e clinici influenzino gli outcome. Le incidenze cumulative degli eventi saranno stimate con il metodo di Kaplan-Meier e verranno eseguiti confronti di genere con il log-rank test. Il rischio a lungo termine associato al genere per le principali misure di outcome (morte cardiaca, re-infarto, MACE, trombosi dello stent) sarà valutato tramite modelli di Cox's proportional hazards, con aggiustamenti tramite propensity score.

Tutte le analisi sono effettuate con sistema SAS 9.1 (SAS Institute, Cary, MI, USA).

5.3 Validazione del registro REAL

L'utilità di qualsiasi database clinico dipende fortemente dalla qualità dei dati raccolti. Se la qualità è mediocre, i risultati degli studi basati sul loro contenuto saranno soggetti a bias e non potranno essere ritenuti affidabili e credibili¹⁴.

Per garantire la qualità dei dati sono necessarie due fasi distinte¹⁵:

- *Data assurance*: attività eseguite prima della raccolta dati, che mirano ad assicurare che le

informazioni siano della più alta qualità (es. formazione dei rilevatori);

- *Quality control*: attività svolte durante o dopo la raccolta dei dati, allo scopo di identificare e correggere fonti di errore (es. controlli di completezza e ispezioni in loco).

Uno degli obiettivi del progetto è la validazione del contenuto del REAL tramite linkage con dati amministrativi e l'analisi di un campione di cartelle cliniche. La metodologia utilizzata fa riferimento sia al framework delle procedure di controllo di Arts¹⁶ sia alle linee guida sulla quality assurance nei trial multicentrici¹⁷, non essendo presente in letteratura una metodologia specifica per la valutazione della qualità dei dati contenuti in registri medici.

La fase di validazione ha la durata di circa 1 anno e comprende:

- il controllo di qualità attraverso record linkage con archivi amministrativi;
- l'estrazione casuale dei casi da sottoporre a validazione mediante analisi della documentazione clinica;
- la revisione tramite data audit;
- l'analisi degli errori, con relativa predisposizione di report;
- la disseminazione dei risultati ai centri partecipanti al Programma Strategico.

La realizzazione delle attività di quality control, mediante visite in loco nei 13 centri partecipanti, comprende incontri con il personale medico dei servizi di emodinamica per la realizzazione di attività di data audits.

È importante sottolineare che differenze tra le due fonti non indicano necessariamente errori nel registro; le cartelle cliniche, infatti, non possono essere considerate il gold standard, in quanto anch'esse contengono potenzialmente problemi (di completezza, chiarezza, tracciabilità delle informazioni), come dimostrato da due recenti studi italiani^{18, 19}. Gli scostamenti riscontrati saranno segnalati e diventeranno oggetto di analisi e discussione con i cardiologi, al fine di determinarne le cause e, se possibile, introdurre misure correttive per la loro prevenzione in futuro.

In merito alla dimensione campionaria, le raccomandazioni delle linee guida sul controllo di qualità negli studi clinici¹⁷ indicano che,

in un trial clinico, almeno il 5%-10% dei casi deve essere sottoposto ad audit.

Nel periodo oggetto di analisi (2003-2009), complessivamente i casi inclusi nel REAL sono circa 70.000; nella tabella seguente viene descritta la frequenza di procedure effettuate per anno e per le quali sono presenti informazioni nel registro REAL. Considerando una frazione di campionamento pari al 5%, è necessario analizzare circa 500 casi/anno.

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Totale
PTCA	8.202	9.938	10.867	12.133	12.469	11.319	64.928

Utilizzando un'altra modalità per definire la stima campionaria, cioè considerando lo studio come di accuratezza diagnostica e ipotizzando come scientificamente rilevante/accettabile una concordanza (tra dato contenuto nel registro e documentazione clinica) compresa tra un range di valori, si rileva quanto segue:

IC 95%	Valore atteso	Alfa	1- beta	Numero casi/anno
80%-90%	85%	0.05	0.90	250
75%-85%	80%	0.05	0.90	500

Come evidente nella tabella, un campione di 500 casi/anno è adeguato per misurare la concordanza tra valori contenuti nel REAL vs Documentazione clinica, ipotizzando un valore atteso di almeno il 75% (limite inferiore) per ogni variabile analizzata.

Il campionamento sarà stratificato per centro e per anno (proporzionale al numero di casi), ed eseguito estraendo un set casuale di giorni distribuiti nell'anno per analizzare le variazioni stagionali [indicazioni EURO-CISS].

Le variabili oggetto di controllo sono quelle individuate dal team di progetto come necessarie, cioè indispensabili per realizzare uno studio epidemiologico sui dati REAL. La scheda utilizzata durante gli audit conterrà per ogni caso estratto le informazioni riportate nel REAL (o desumibili dal processo di record linkage automatizzato) e la possibilità da parte del monitor di inserire i corrispondenti valori presenti in cartella clinica.

I risultati saranno utilizzati anche per la gestione delle non conformità, mediante la definizione delle azioni preventive, correttive e migliorative.

6. Risultati preliminari

Lo studio è tuttora in corso, durante il Convegno saranno presentati per la prima volta i risultati relativi all'effetto del genere sull'outcome clinico (tasso di MACE: morte, infarto miocardico, rivascolarizzazione del vaso target), a 30 giorni e a lungo termine. Verrà inoltre brevemente illustrata la metodologia di validazione del registro REAL, attualmente in atto in tutti i centri di emodinamica della Regione Emilia-Romagna.

BIBLIOGRAFIA

1. Progetto Cuore – EUROCISS (European Cardiovascular Indicators Surveillance Set) <http://www.cuore.iss.it/eurociss/progetto/progetto.asp>
2. MEHILLI J, KASTRATI A, BOLLWEIN H et Al: Gender and restenosis after coronary artery stenting. *Eur Heart J* 2003;24:1523-1530
3. ARGULIAN E, PATEL AD, ABRAMSON JL et Al: Gender differences in short-term cardiovascular outcomes after percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2006;98:48-53
4. MILCENT C, DORMONT B, DURAND-ZALESKI I, STEG PG: Gender differences in hospital mortality and use of percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: microsimulation analysis of the 1999 nationwide French hospitals database. *Circulation* 2007; 115:833-839
5. SOLINAS E, NIKOLSKY E, LANSKY AJ et Al: Gender-specific outcomes after sirolimus-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2111-2116
6. VAKILI BA, KAPLAN RC, BROWN DL: Sex-based differences in early mortality of patients undergoing primary angioplasty for first acute myocardial infarction. *Circulation* 2001;104:3034-3038
7. WELTY FK, LEWIS SM, KOWALKER W, SHUBROOKS SJ JR: Reasons for higher in-hospital mortality > 24 hours after percutaneous transluminal coronary angioplasty in women compared with men. *Am J Cardiol* 2001;88:473-477
8. MEHILLI J, KASTRATI A, DIRSCHINGER J et Al: Sex-

- based analysis of outcome in patients with acute myocardial infarction treated predominantly with percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002;287:210-215
9. MUKHERJEE D, WAINESS RM, DIMICK JB et Al: Variation in outcomes after percutaneous coronary intervention in the United States and predictors of periprocedural mortality. *Cardiology* 2005;103:143-147
 10. HUYNH T, PIAZZA N, DiBATTISTE PM et Al: Analysis of bleeding complications associated with glycoprotein IIb/IIIa receptors blockade in patients with high-risk acute coronary syndromes: insights from the PRISM-PLUS study. *Int J Cardiol* 2005;100:73-78
 11. MARZOCCHI A, PIOVACCARI G, MANARI A et Al: Comparison of effectiveness of sirolimus-eluting stents versus bare metal stents for percutaneous coronary intervention in patients at high risk for coronary restenosis or clinical adverse events. *Am J Cardiol* 2005;95:1409-1414
 12. MARZOCCHI A, SAIA F, PIOVACCARI G et Al: Long-term safety and efficacy of drug-eluting stents: two-year results of the REAL (Registro Angioplastiche dell'Emilia Romagna) multicenter registry. *Circulation* 2007;115:3181-3188
 13. ORTOLANI P, BALDUCELLI M, MARZAROLI P et Al: Two-year clinical outcomes with drug-eluting stents for diabetic patients with de novo coronary lesions: results from a real-world multicenter registry. *Circulation* 2008;117:923-930
 14. VAN DER MEULEN JH, JACOB M, COPLEY L: Assessing the quality of the data in a transplant registry: the European Liver Transplant Registry. *Transplantation* 2003;75:2164-2167
 15. WHITNEY CW, LIND BK, WAHL PW: Quality assurance and quality control in longitudinal studies. *Epidemiol Rev* 1998;20:71-80
 16. ARTS DG, DE KEIZER NF, SCHEFFER GJ: Defining and improving data quality in medical registries: a literature review, case study, and generic framework. *J Am Med Inform Assoc* 2002;9:600-611
 17. KNATTERUD GL, ROCKHOLD FW, GEORGE SL et Al: Guidelines for quality assurance in multicenter trials: a position paper. *Control Clin Trials* 1998;19:477-493
 18. CARDO S, AGABITI N, PICCONI O et Al: The quality of medical records: a retrospective study in Lazio Region, Italy. *Ann Ig* 2003;15:433-442
 19. AGOZZINO E, ESPOSITO S, PARMEGGIANI C et Al: Quality of medical records in Naples (Italy) 2nd University School of Medicine. *Ann Ig* 2008;20:401-408

IMPATTO PSICOSOCIALE DELL'INFARTO MIOCARDICO NELLA DONNA

Roberto Lusardi, Chiara Foà

Dipartimento di Psicologia, Università di Parma

Contenuti del contributo

La letteratura epidemiologica e clinica oggi disponibile sull'*Infarto Acuto del Miocardio* (Acute Myocardial Infarction-AMI) è piuttosto vasta e articolata. Da una prima analisi dei principali studi pubblicati emerge chiaramente la scarsa attenzione rivolta alle conseguenze che la drammaticità dell'“evento-infarto” produce sul versante psicologico e sociale della vita delle persone che ne sono colpite, evidenziando la complessità delle trasformazioni che esso introduce nelle loro biografie e nelle loro identità. Dall'analisi della letteratura emerge inoltre l'importanza di focalizzare la diversità delle caratteristiche che possono assumere tali conseguenze in funzione dell'appartenenza di genere, con particolare riferimento alle donne, meno studiate, e alle loro peculiari specificità. Il tema delle disparità di genere, da un'analisi della letteratura, trova un riscontro in ognuno dei tre principali passaggi che contribuiscono a caratterizzare l'esperienza dell'AMI:

- a) l'insorgenza dei sintomi;
- b) il successivo trattamento clinico e la gestione della cura;
- c) il momento in cui, superata la criticità (scandita dai tempi del ricovero ospedaliero), emergono le trasformazioni che la malattia comporta nella vita delle persone.

La ricerca a questo proposito per lungo tempo ha privilegiato studi su persone di genere maschile e scopo di questo contributo è proprio quello di evidenziare dati di confronto tra uomini e donne, al fine di delineare analogie e differenze di genere, in ciascuno di questi tre passaggi.

a) L'insorgenza dei sintomi dell'AMI

Com'è noto, l'intervallo di tempo che trascorre tra l'insorgenza dei sintomi e la somministrazione

ne delle cure costituisce uno dei principali fattori che incidono sull'esito della malattia cardiaca.

La maggior parte degli studi condotti a questo proposito tende a focalizzarsi su due principali interrogativi concernenti: a) le caratteristiche dei pazienti che tendono a ritardare la loro ricerca di assistenza medica; b) le possibili cause che spiegano il ritardo stesso.

Rispetto al primo degli interrogativi, uno studio di Dracup & Moser¹ ha richiamato l'attenzione sull'importanza assunta da fattori contestuali in cui i sintomi si manifestano, sul tipo di valutazione dei sintomi stessi da parte dei pazienti e sui processi emozionali da essi attivati nel farvi fronte (coping). In un precedente studio, gli autori avevano delineato un modello teorico più attento alla complessità del fenomeno e più adeguato a un'analisi integrata dei molteplici fattori che possono contribuire a una più accurata comprensione del ritardo². Tale modello considera le variabili studiate nella loro contestualità, indicando un'alternativa alla predominante tendenza a studiare separatamente le singole variabili, la cui influenza ha fatto spesso registrare risultati non sempre convergenti tra i vari studi condotti. Il rilevante problema del ritardo nella ricerca di assistenza medica è risultato più spesso presente tra le donne rispetto agli uomini ed è stato altrettanto spesso attribuito alla consistente diffusione dello stereotipo secondo cui l'infarto è una “malattia maschile”. Come hanno dimostrato alcuni studi qualitativi condotti tra le donne, tale stereotipo tende infatti a trasformarsi in una credenza socialmente condivisa e, in quanto tale, a diventare una delle possibili variabili esplicative del ritardo stesso^{3,4}.

Per lunghi anni la ricerca ha d'altra parte condotto studi quasi esclusivamente sugli uomini^{5,6}, annullando così la possibilità di cogliere la diversità dei sintomi che possono presentarsi nelle donne e negli uomini^{7,8}. Vari studi

hanno emblematicamente definito tale diversità come “atipica”, richiamando implicitamente l'importanza riconosciuta al “modello maschile” come riferimento generale per lo studio e la comprensione della malattia cardiaca.

Durante gli anni '90 è sembrata comunque emergere una tendenza verso una nuova e più attenta comprensione dei principali motivi che portano le donne colpite da infarto a ritardare il ricorso all'assistenza medica. Accanto ai già citati studi di Dracup e Coll.^{1,2}, vanno tra gli altri ricordati quelli condotti da Dempsey, Dracup & Moser¹⁰ e da Lefler & Bondy¹¹. Il primo di tali studi ha evidenziato in particolare come il principale desiderio delle donne intervistate fosse quello di mantenere il controllo su se stesse e sul loro ambiente. Un desiderio la cui consistenza portava le autrici a indicarlo come *il fattore esplicativo più significativo per comprendere il ritardo*. Nel tentativo di mantenere il controllo, le donne che avevano partecipato allo studio risultavano adottare strategie di coping, quali soprattutto la tendenza a ignorare i sintomi o a ricorrere ad “auto-trattamenti”, contribuendo in tal modo ad incrementare il ritardo stesso. Di fronte al perdurare dei sintomi era comunque l'accrescersi dell'ansia a rendere le strategie di coping adottate non più in grado di controllare la minaccia. Non appena il significato dei sintomi veniva percepito in questi termini, la prospettiva del controllo veniva infatti abbandonata per essere sostituita dalla ricerca di aiuto degli altri.

Indagando sulle ragioni del ritardo con cui le donne decidono di cercare assistenza medica, il secondo degli studi indicati da un lato segnalava come i risultati ottenuti supportassero l'ipotesi che le donne non percepiscano se stesse a rischio di attacco cardiaco paragonabile a quello degli uomini e di conseguenza non interpretino i propri sintomi come sintomi di natura cardiaca¹¹. Dall'altro lato questo stesso studio ricordava come le donne venissero solitamente colpite da infarto in età più avanzata di quella degli uomini, sottolineando così la complessità di una condizione che per la duplicità delle sue caratteristiche costitutive (età e genere) può anche diventare fonte di ambiguità.

Merita in particolare di essere segnalato lo studio condotto da Schoenberg, Peters & Drew¹² che, affrontando la questione del ritardo con cui le donne decidono di ricorrere al trattamen-

to medico, ha sviluppato una più generale riflessione critica sulla tendenza con cui gran parte della letteratura esistente utilizza la “responsabilità individuale” come fattore determinante del ritardo verso i trattamenti clinici. Da interviste condotte a donne a rischio di malattie cardiovascolari, emergeva che le decisioni da prendere a questo proposito risultavano strettamente legate a più ampie costrizioni sociali e strutturali. A tali forze sovraindividuali gli autori attribuivano in particolare la capacità di plasmare l'esperienza della malattia cardiaca nelle donne e consideravano le forze stesse comprensive sia della costruzione sociale dei sintomi cardiaci “standard” – che essendo basati sulla norma maschile finiscono per confondere il riconoscimento dei sintomi stessi nelle donne – sia delle richieste sociali tra loro concorrenti che le donne stesse si trovano a dover affrontare, ma anche delle barriere strutturali che limitano le scelte possibili per la loro salute.

Dalle interviste realizzate in questo studio erano in particolare emersi diversi tipi di “spiegazioni ingenuie” del ritardo: accanto all'incertezza sulla natura dei sintomi, le donne indicavano infatti la problematicità/inadeguatezza dell'interazione paziente-medico. Una problematicità che risultava definita in termini di timore, che esse provavano, di sentirsi considerate dal proprio medico come disturbatrici, ipocondriache o “ignoranti”, soprattutto nei casi i cui i sintomi presentati non risultavano conformi agli standard.

Un tema, questo, al quale anche diversi altri studi hanno rivolto l'attenzione, interrogandosi in particolare sul significato attribuito dagli operatori sanitari ai sintomi denunciati dalle donne. Come sottolinea Beery, a volte tali studi riportavano differenze nell'interpretazione dei sintomi sia da parte dei medici che da parte delle donne stesse, ma nessuna delle due parti risultava attribuire ai sintomi stessi una causa cardiaca¹³. Tra le donne tale tendenza sembrerebbe derivare dal fatto che esse non credono di essere a rischio, poiché pensano alla malattia cardiaca come malattia unicamente maschile.

Condividendo queste premesse, Rankin aveva richiamato l'attenzione sul fatto che sono gli stessi *professional caregivers* ad operare sulla base di un modello maschile della malattia cardiaca¹⁴. Per questo motivo egli aveva espresso

la sua convinzione secondo cui, in questo tipo di studi, i sintomi delle donne dovrebbero essere direttamente descritti dalle loro parole, considerato anche che esistono ormai buone ragioni per ritenere che i sintomi delle donne possano differenziarsi da quelli degli uomini. Va tuttavia anche ricordato come la questione delle differenze di genere relative ai sintomi sia stata più recentemente affrontata proprio in termini di metodi e di strumenti di rilevazione utilizzati dalla ricerca.

Attraverso un recente studio condotto tra persone colpite da infarto del miocardio, Young Shin, Martin & Howren si erano proposti di confrontare le differenze di genere emergenti dalle descrizioni retrospettive dei sintomi iniziali dell'infarto stesso risultanti dall'applicazione successiva di due diverse procedure di rilevazione, basata in un primo passaggio sull'uso di sole domande a risposta aperta e, in un secondo passaggio, in maniera "combinata" (domande a risposta aperta e chiusa)¹⁵. Rispondendo a domande aperte, le donne avevano indicato una maggior quantità di sintomi "atipici", e un più alto numero totale di sintomi (tipici e atipici) nella successiva rilevazione eseguita tramite domande chiuse. Rispetto ai contenuti, nella rilevazione con domande aperte esse avevano indicato più frequentemente dolori alla mandibola e al collo, dispnea e palpitazioni. Nella rilevazione combinata gli uomini avevano indicato più frequentemente delle donne dolori al petto, mentre le donne indicavano con maggior probabilità dolore alla mandibola e al collo, dispnea, dolore alla schiena, affaticamento e problemi nel dormire. A commento di questi risultati gli autori sottolineavano che, sebbene ritenessero prematuro concludere che donne e uomini sperimentano sintomi differenti o simili dovuti all'eterogeneità metodologica presente in letteratura, restava tuttavia chiara la necessità di un'accurata attenzione al tipo di domande attraverso cui si indagano i sintomi dell'infarto acuto del miocardio.

b) Il trattamento clinico e la gestione della cura

L'individuazione delle caratteristiche (qualitative e quantitative) del trattamento diagnostico e terapeutico che i pazienti con infarto acuto del miocardio ricevono durante il loro ricovero nelle varie strutture sanitarie è uno dei temi più

frequentemente affrontato dalla letteratura internazionale. L'interrogativo a cui hanno cercato di rispondere gli studi su questo tema è quello riguardante i motivi che giustificano la diversità dei trattamenti solitamente ricevuti dalle donne rispetto a quelli riservati agli uomini. Come è stato sottolineato da Adams, Jamison, Rawels, Trent & Jennings, le principali spiegazioni di tale diversità presenti in letteratura risultano tendenzialmente discordanti tra loro¹⁶.

Concentrando l'attenzione sul fatto che le donne vengono colpite da infarto in età più avanzata rispetto a quella degli uomini, alcuni studi hanno infatti indicato l'età stessa come fattore esplicativo della diversità dei trattamenti¹⁷. Tra questi studi va segnalato anche quello condotto da Williams, Fraser & West su un vasto campione di pazienti, uomini e donne, ricoverati con diagnosi di AMI in diversi ospedali del Galles (GB)¹⁸. Questo studio aveva infatti confermato che, confrontate con gli uomini, le donne, oltre a risultare sottoposte a una minore quantità di indagini cliniche, ricevevano anche quantità minori di trattamenti terapeutici. Tali differenze risultavano tuttavia attribuibili all'età, più avanzata tra le donne (M = 75 a.) rispetto a quella riscontrata tra gli uomini (M = 66 a.). Gli autori sottolineavano l'opportunità di una discussione focalizzata sulla duplice prospettiva di considerare come giustificata la minor quantità di accertamenti e trattamenti somministrati ai pazienti più anziani, o invece come indicativa di un'effettiva carenza.

Altri studi hanno invece indicato l'appartenenza al genere femminile come principale fattore esplicativo di tali differenze¹⁹. Anche lo studio di Clarke, Gray, Keating & Hampton, condotto su un vasto campione di pazienti, uomini e donne con infarto acuto del miocardio, ha evidenziato che la probabilità di ammissione alle cure cardiologiche decresceva in relazione all'aumentare dell'età, sia per gli uomini sia per le donne²⁰. Le donne più anziane risultavano in ogni caso avere una minore probabilità di essere ammesse in unità coronarica rispetto agli uomini di analoga anzianità. Sulla base di questi risultati, gli autori precisavano che se l'unico fattore discriminante sul versante del trattamento fosse stata l'età ci si sarebbe dovuto aspettare che gli uomini e le donne con maggiore anzianità avrebbero dovuto ricevere lo stesso trattamento. Questo orientamento risulta con-

diviso anche da Petticrew, McKee & Jones che, nel presentare le differenze di trattamento emerse dal confronto tra donne e uomini, avevano sottolineato come tali differenze non potessero essere giustificate da motivazioni cliniche e avevano posto invece l'accento sul fatto che le donne, anche in stato di forte disabilità, venissero sottoposte a test diagnostici molto meno frequentemente degli uomini²¹. Di particolare interesse ci è inoltre sembrato lo studio condotto in questa stessa prospettiva da Gevigny e colleghi su un vasto campione di partecipanti con diagnosi di infarto acuto del miocardio, ricoverati negli ospedali di tre dipartimenti della regione francese del Rodano-Alpi²². L'obiettivo di tale studio era quello di confrontare le caratteristiche e il trattamento dell'infarto nelle donne (età media 76 a.) e negli uomini (età media 64 a.) e di verificare se le differenze di trattamento riscontrate si traducevano in differenze nella mortalità dei degenti in ospedale. I risultati dello studio mostrarono che durante i primi tre mesi le donne venivano sottoposte a procedure diagnostiche meno frequentemente degli uomini, ma soprattutto evidenziarono come fosse l'età e non il genere a costituire il fattore determinante/predittore della sopravvivenza dei pazienti stessi. Restava comunque altrettanto evidente la maggiore entità delle procedure diagnostiche e terapeutiche cui venivano sottoposti gli uomini. A fronte di questi risultati gli autori si chiedevano se la mortalità, nel caso in cui la gestione della diagnosi e delle terapie fosse stata simile per ambedue i sessi, sarebbe risultata inferiore tra le donne.

c) Il superamento della criticità e l'emergenza delle trasformazioni che la malattia cardiaca comporta nella vita di donne e uomini che ne sono colpiti

La letteratura riguardante questa complessa tematica prende in considerazione sia la pluralità di aspetti psicosociali che incidono sul percorso di adattamento alle nuove condizioni di vita che le persone si trovano a dover compiere dopo aver superato la fase critica dell'infarto, sia gli aspetti focalizzati sulle più specifiche conseguenze psicologiche della malattia cardiaca, quali l'ansia e la depressione. In ambedue i casi la nostra attenzione ha soprattutto privilegiato le analisi orientate al confronto tra donne e uomini.

Di particolare interesse risulta lo studio condotto da Brink, Karlson & Alberg sui percorsi attraverso i quali le persone arrivano ad adattarsi alle conseguenze dell'infarto da cui sono state colpite per la prima volta²³. Dato che la letteratura ha posto l'accento sull'influenza svolta a questo proposito da fattori somatici, psicologici e sociali, gli autori ricordavano anche come diversi studi avessero dimostrato la presenza di differenze di genere sul duplice versante della salute mentale e delle condizioni fisiche: dopo l'infarto, le donne tenderebbero cioè a mostrare una maggior fragilità, rispetto agli uomini, su ambedue i versanti²⁴⁻²⁷.

Al di là dello specifico contributo che questo studio fornisce, risultano soprattutto interessanti le riflessioni che gli autori hanno sviluppato in termini più generali. Essi hanno infatti richiamato l'attenzione sul fatto che vivere un'esperienza come quella dell'infarto alimenta la probabilità di alterare la rappresentazione mentale del Sé della persona, rendendone perciò necessaria la ricostruzione. Una ricostruzione che, in accordo con quanto sottolineato da Brownlee, Leventhal & Leventhal, inizia quando la malattia pone nuovi problemi e ha maggior probabilità di essere attivata nei casi in cui la malattia stessa assuma caratteristiche di lunga durata e distruttività²⁸.

Gli autori si focalizzano proprio sui processi di regolazione del Sé dopo averli definiti come processi mentali e comportamentali attraverso i quali le persone agiscono, rivedono le proprie percezioni o alterano il proprio ambiente per porlo in sintonia con l'identità e con gli scopi personali. Allo studio di tali processi essi hanno infatti attribuito la possibilità di arricchire le conoscenze riguardanti il complesso adattamento nel post-infarto.

Uno studio di Radley, Grove, Wright & Thurston aveva confrontato la quantità e la tipologia dei problemi che 60 donne e 60 uomini colpiti da AMI avevano incontrato nel mese successivo alla loro dimissione ospedaliera²⁹. Circa l'aspetto quantitativo, i risultati non avevano mostrato differenze significative nel numero totale dei problemi indicati dagli uomini e dalle donne. Diversificati erano invece risultati i dati riguardanti le tipologie di problemi presentati. Soltanto il 21,7% delle donne aveva infatti dichiarato di non avere incontrato alcun problema, contro il 48% degli uomini.

Questi ultimi avevano indicato più spesso problemi relativi al lavoro e agli aspetti finanziari, mentre le donne avevano indicato più frequentemente quelli concernenti le attuali condizioni mediche, ma soprattutto i problemi riguardanti il cambiamento del loro stile di vita.

Una successiva verifica statistica accertò inoltre come quest'ultimo problema fosse significativamente correlato al genere e alla classe sociale di appartenenza. Anche i problemi concernenti le attuali condizioni mediche risultarono significativamente correlati alla classe sociale, ma anche al fatto che i soggetti avessero seguito o meno un programma di riabilitazione. Gli autori dello studio sottolineavano che, diversamente dagli uomini, le donne avevano fatto presente di aver trovato i professionisti curanti poco disponibili all'aiuto e poco inclini a mostrarsi coinvolti nei programmi di riabilitazione.

Riegel & Gocka sottolineavano le scarse informazioni disponibili sulle donne, assumendole a giustificazione del loro studio, finalizzato a confrontare le modalità con cui uomini e donne tendono ad affrontare i processi di riadattamento psicosociale dopo l'infarto³⁰. Nel procedere in questa direzione gli autori misurarono l'autostima, il disagio emotivo, la percezione dello stato di salute, la dipendenza interpersonale e il supporto sociale dopo 1 e 4 mesi dal momento in cui uomini (n. 32) e donne (n. 32) erano stati dimessi dall'ospedale. I risultati avevano evidenziato che donne e uomini si adattavano alle conseguenze dell'infarto in modi e lungo traiettorie diverse. Nelle donne il disagio emotivo (comprensivo di ansia e depressione) risultava decrescere nel tempo e migliorava la percezione del proprio stato di salute; negli uomini tendeva a ridursi il disagio emotivo, ma a peggiorare invece la percezione dello stato di salute. Il supporto sociale sembrava risultare il fattore che contribuiva di più all'adattamento delle donne, mentre non risultava tale per gli uomini. Gli autori concludevano che uomini e donne sperimentavano in maniera comparabile i livelli di adattamento dopo i quattro mesi successivi all'infarto, anche se risultava diversa la traiettoria seguita nei due casi. Considerando che le donne di questo campione avevano ricevuto più supporto sociale degli uomini dopo l'infarto, richiamavano inoltre l'attenzione sulla necessità di nuove ri-

cerche finalizzate al confronto di genere, indispensabile per stabilire se si possa ritenere confermata la comparabilità dei livelli di adattamento riscontrati.

Tra gli studi che si sono occupati delle modalità con cui i fattori psicosociali incidono sul processo di adattamento di donne e uomini al dopo-infarto va segnalato quello condotto da Kristofferzon, Lofmark & Carlsson³¹.

Lo studio in questione si era proposto di confrontare le autovalutazioni del coping, del supporto sociale e della qualità di vita, rilevate in 74 donne e 97 uomini, dopo 1, 4 e 12 mesi dal ricovero ospedaliero per infarto del miocardio. Al 12° mese il numero delle donne era sceso a 60 e quello degli uomini a 88. Facendo riferimento alle indicazioni di Lazarus e Folkman il concetto di coping era stato definito e misurato in termini di sforzi cognitivi e comportamentali che una persona utilizza in risposta a uno "stressor"³². Sia gli aspetti strutturali che quelli funzionali delle relazioni sociali di una persona erano stati considerati come facenti parte del più generale dominio del supporto sociale: una variabile attraverso la misurazione della quale venivano precisate la quantità del supporto percepito come disponibile (aspetto strutturale) e la relativa specificità, definita in termini di emotività, scopi informativi e strumentalità (aspetto funzionale). La qualità di vita era stata concepita come concetto multidimensionale che comprende le dimensioni del benessere fisico, psicologico e sociale. Accanto a questionari appositamente costruiti, per la raccolta dei dati erano quindi stati utilizzati anche questionari standardizzati: lo "Jalowiec coping scale" (JCS-60) per rilevare le strategie di coping^{33, 34}; il "Social support questionnaire" per rilevare l'ancoraggio sociale, la partecipazione sociale e la natura "strumentale" o "emotiva" del supporto stesso³⁵; il questionario "SF-36 Health Survey" (SF-36) per rilevare la percezione della qualità di vita connessa alla salute³⁶ ed il "Quality of life-Index-cardiac version" (QLI) per rilevare la percezione della qualità di vita intesa come benessere definito dal grado di soddisfazione manifestato dalle persone verso aspetti della propria vita che esse consideravano importanti^{37, 38}. I risultati avevano evidenziato una stabilità nel tempo delle strategie di coping usate sia dalle donne sia dagli uomini, ad eccezione del "coping

fatalistico” (ispirato cioè alla rassegnazione) che tendeva invece a diminuire tra gli uomini. Le donne risultavano utilizzare più frequentemente degli uomini il “coping evasivo” al 4° e al 12° mese dopo l’infarto. L’efficacia percepita del coping adottato verso gli aspetti fisici della malattia cardiaca (dai dolori alla funzionalità) tendeva ad aumentare nel tempo nell’intero gruppo dei partecipanti.

Il numero di donne che percepiva una disponibilità di supporto sociale era invece risultato più alto di quello degli uomini. Nella maggior parte delle scale SF-36, la qualità di vita correlata alla salute risultò migliorare nell’intero gruppo degli intervistati durante i primi 4 mesi, rimanendo ai livelli raggiunti durante il primo anno. Questi risultati non venivano comunque supportati da quelli emersi dall’applicazione dal questionario QLI.

Le autrici concludevano precisando che quanto era emerso da questo studio avrebbe potuto essere utilizzato per informare il personale addetto alle cure che il coping guidato dall’ottimismo, dalla fiducia in sé e dalla spinta a confrontarsi con gli eventi era risultato il più frequentemente usato dalle donne e dagli uomini durante il primo anno successivo all’infarto e che il coping guidato dalla spinta a confrontarsi con gli eventi aveva mostrato conseguenze positive nel lungo termine. Un’ultima raccomandazione veniva formulata affinché il personale sanitario si rendesse consapevole del fatto che le donne utilizzano strategie di coping più evitanti, in modo da poterle informare dell’importanza che assume il cercare quanto prima possibile l’assistenza medica ed incoraggiarle a discutere di salute con gli addetti.

Interrogandosi sui percorsi che le donne seguono per giungere ad un loro adattamento al post-infarto, White, Hunter & Holtum avevano condotto uno studio qualitativo che si era proposto di esplorare l’adattamento stesso in termini di percezioni che le donne, colpite per la prima volta da AMI, avevano del proprio evento cardiaco, di impatto che esso aveva prodotto sulle loro relazioni con gli altri e di strategie di coping da esse utilizzate per farvi fronte³⁹. Le “Percezioni” includevano la costruzione di senso dell’evento cardiaco, le risposte cognitive ed emozionali ad esso e le credenze soggettive sottostanti. Nell’ambito delle

“Relazioni” erano comprese le reazioni degli altri, i cambiamenti nelle relazioni e nei ruoli. Le “Strategie Cognitive e Comportamentali” e il “Supporto dagli altri” erano invece le componenti costitutive delle strategie di coping. Dai risultati dello studio emerse una predominante tendenza delle partecipanti a considerare l’evento cardiaco come inaspettato e generatore di emozioni molto più forti rispetto a quelle legate a depressione e ansia. Queste donne tendevano inoltre a minimizzare la gravità dei sintomi e dell’impatto dell’evento (come modalità di coping e per proteggere gli altri), mostrando un forte senso di ottimismo e di speranza che la loro vita sarebbe presto tornata alla “normalità”. Apparve chiaro come fosse difficile mantenere questi atteggiamenti e fu soprattutto l’esperienza che sembrò sfidare l’ambito delle relazioni e dei ruoli.

In un articolo pubblicato nel 2000, Abbey & Stewart affrontavano il tema della depressione, sintomo che si manifesta spesso, unitamente all’ansia, tra le persone che hanno subito l’infarto⁴⁰. Le due autrici sottolineavano innanzitutto come, nei numerosi studi condotti tra gli anni ’70 e ’80 su questo argomento, i campioni considerati fossero costituiti soltanto o in prevalenza da uomini, mentre la depressione risultava prevalere tra le donne, anche se poco si sapeva sia a riguardo di tale prevalenza, sia sull’impatto che il sintomo depressivo produceva sulle donne stesse dopo l’infarto. Veniva inoltre precisato che alcuni studi avevano accertato come i sintomi depressivi fossero associati all’incremento della mortalità cardiaca⁴¹. Il ruolo dell’ansia sulla morbilità e mortalità cardiaca veniva invece indicato come meno indagato. Nel richiamare l’attenzione sulla necessità di includere le donne, con le loro specificità, nella composizione dei campioni studiati, le autrici concludevano questo loro articolo specificando come esistessero ormai dati che richiedessero ai clinici e ai ricercatori di focalizzare l’attenzione sugli specifici bisogni delle donne. La ricerca dovrebbe in particolare procedere nella valutazione dell’impatto dei sintomi di depressione e ansia sulla morbilità e mortalità delle donne.

Abbastanza articolata appare la ricerca che ha indagato le manifestazioni di depressione e ansia nel dopo infarto. Oltre ad essere soprattutto orientati al confronto tra donne e uomini,

gli studi da noi consultati tendono infatti a verificare anche le eventuali connessioni esistenti tra questi specifici disturbi psicologici e le varie componenti che contribuiscono a definire la qualità dei contesti di vita delle persone implicate. Tra gli esempi rappresentativi di tale orientamento si colloca anche il già citato studio di Frasure-Smith⁴¹ e quello condotto da Bogg, Thornton & Bundred su un campione di 169 maschi (età media 60 a.) e 51 femmine (età media 61 a.), tutti pazienti al loro primo infarto, ai quali sono stati somministrati una serie di questionari, dopo 6 mesi dall'evento, riguardanti i temi dell'*ansia* e della *depressione*, il tema dell'*umore*, il tema della *qualità di vita* e la rilevazione delle *strategie di coping*⁴².

L'obiettivo era quello di verificare l'impatto di disturbi psicologici quali ansia e depressione sulla qualità di vita e la connessione esistente tra i disturbi stessi e le modalità di coping adottate dai pazienti, maschi e femmine. I risultati confermarono l'esistenza di significative differenze di genere. In particolare le donne risultarono più ansiose degli uomini; la loro tendenza ad affrontare l'evento cardiaco attraverso strategie di coping focalizzate sulle emozioni risultò inoltre un importante contributo alla positività delle conseguenze. La depressione risultò infine un chiaro predittore della dimensione fisica della qualità di vita. Gli autori concludevano sottolineando che i modelli di adattamento psicosociale dopo un evento coronarico dovrebbero includere le questioni specifiche di genere, così come dovrebbero tenerle presenti anche i programmi di riabilitazione.

Dopo aver ricordato che i disturbi emotivi possono influenzare negativamente il decorso delle malattie cardiache, aver rimarcato come depressione e ansia siano state trascurate dalla ricerca e come, anche rispetto al tema della qualità della vita dopo l'infarto, i dati disponibili risultino scarsi sia per quanto riguarda gli uomini sia le donne, Brink, Karlson & Alberg presentarono uno studio destinato ad esplorare la qualità della vita connessa alla salute e le strategie di coping di pazienti colpiti per la prima volta da infarto del miocardio, fino a cinque mesi dalla dimissione ospedaliera⁴³. I principali interrogativi che lo studio intendeva affrontare riguardavano le seguenti differenze di genere: le donne fanno esperienza di problemi fisici e mentali più di quanto accada agli uomini,

le donne e gli uomini usano strategie di coping differenti nel fronteggiare il processo di ricovero, qual è il fattore che influenza le variazioni della qualità di vita connessa alla salute.

Nel campione dei 114 pazienti che avevano partecipato allo studio (37 donne di età media 72 a. e 77 uomini di età media 65 a.) furono rilevati i sintomi provati e fu somministrata di questionari destinati a misurare *ansia e depressione*, *strategie di coping*, *risorse personali di capacità a mantenere la salute e qualità di vita connessa alla salute*.

I risultati mostrarono che sei mesi dopo l'infarto era la qualità di vita a risentirne negativamente, sia tra le donne sia tra gli uomini, anche se furono le donne a realizzare punteggi più bassi nella dimensione fisica. La valutazione dei sintomi provati dai pazienti risultò un forte predittore della qualità di vita sulla quale mostrarono di avere qualche influenza anche la depressione e le strategie di coping tendenti al *fatalismo* e alla *minimizzazione*.

Lo studio si concludeva con l'affermazione che la qualità della vita connessa alla salute potrebbe diventare un utile complemento ad altre misurazioni quando si valutino le conseguenze che il primo infarto del miocardio produce sulla vita delle persone che ne sono colpite.

Tenendo presenti i risultati di precedenti ricerche, Emery e colleghi avevano condotto uno studio che intendeva sottoporre a verifica due principali ipotesi concernenti le differenze di genere⁴⁴.

La prima di tali ipotesi prevedeva che la qualità di vita delle donne con malattia cardio-coronarica fosse peggiore di quella degli uomini. La seconda ipotesi presumeva che la stessa qualità di vita fosse più fortemente associata al supporto sociale tra le donne rispetto agli uomini.

I pazienti reclutati per lo studio erano complessivamente 536 (35% donne) di età media pari a 59,5 anni, preventivamente informati che avrebbero dovuto compilare alcuni questionari dopo 3, 6, 9 e 12 mesi dal primo contatto. Ognuna di queste rilevazioni comprendeva la misurazione della *qualità di vita* e del *supporto sociale*. I risultati dello studio confermarono ambedue le ipotesi formulate dagli autori. I dati raccolti indicavano infatti che la dimensione fisica della qualità di vita risultava significativamente più bassa tra le donne e rimase tale nel corso dei 12 mesi, sebbene lungo tale periodo

fosse stato registrato un miglioramento della qualità di vita tra le donne e tra gli uomini. Particolarmente interessante il dato che confermava la seconda ipotesi: il supporto sociale risultava associato alle differenze di genere riscontrate sul versante della qualità di vita. In particolare, tra le donne il supporto sociale risultò più rilevante per la dimensione emozionale, ma non per quella fisica. Vale a dire che la componente del supporto sociale che si mostrò responsabile di questo effetto fu il senso di appartenenza o di amicizia. Le donne avevano infatti più probabilità di riportare una bassa qualità di vita se indicavano di non sentirsi incluse in eventi sociali con gli amici o di non incontrarsi e parlare regolarmente con essi o con i famigliari.

La riflessione conclusiva degli autori richiama l'attenzione sull'importanza da riconoscere al supporto di gruppo e al senso di appartenenza in quanto componenti che potrebbero essere inclusi nei modelli teorici di qualità di vita delle donne con malattia cardiaca. Secondo quanto è stato d'altra parte riscontrato da uno studio di Wang, Mittleman & Orth-Gomer, il supporto sociale appare come fattore che di per sé incide, presso le donne, sulla progressione della malattia coronarica⁴⁵.

Considerazioni conclusive

L'insieme di questi studi, in sintesi, segnala la presenza di differenze di genere riguardo al riconoscimento dell'insorgenza dei sintomi, al percorso clinico-terapeutico di gestione della cura e, infine, ai processi di adattamento e ridefinizione di Sé che la malattia cardiaca comporta nella vita delle persone che ne sono affette. Alcune ricerche hanno in parte imputato tali differenze a fattori di ordine macro-sociale, quali le credenze stereotipiche socialmente condivise (quindi non del tutto giustificate dai livelli differenti di incidenza della patologia nei due sessi) che valutano l'AMI una malattia "tipicamente" maschile, contribuendo a consolidare la percezione della sintomatologia clinica femminile come "atipica", sia da parte delle pazienti sia da parte dei professionisti socio-sanitari. Tali credenze sulla malattia cardiaca sarebbero quindi in grado di modificare comportamenti, atteggiamenti e significati emozionali associati alla patologia stessa da parte delle donne colpite da AMI. Queste ultime, ad

esempio, mostrerebbero una minor capacità di riconoscimento e di corretta attribuzione dei sintomi alla malattia cardiaca, si troverebbero maggiormente esposte ad una mancata percezione (o sottovalutazione) del rischio per la salute e sottostimerebbero l'importanza dell'assistenza medica, ritardando l'accesso alle cure e ricorrendo più frequentemente ad auto-trattamenti. Anche dal punto di vista della gestione della cura gli studi segnalano che le donne, rispetto agli uomini, hanno una minore probabilità di essere sottoposte a indagini cliniche e di essere ammesse a procedure diagnostiche e terapeutiche adeguate, anche se l'età avanzata, oltre che il genere, costituisce un fattore determinante nella spiegazione di questa differenza. Questi risultati invitano quindi a riflettere in merito alle determinanti della diversa fruibilità e dell'accesso differenziale ai servizi socio-sanitari da parte delle donne (soprattutto anziane) e a non sottovalutare la rappresentazione del fenomeno sia da parte delle pazienti sia da parte del personale sanitario.

Anche circa i processi di riadattamento psicosociale a seguito dell'evento critico, si evidenziano percorsi disuguali per uomini e donne, le quali sembrano essere in generale più fragili in termini di salute psicofisica e più soggette a sintomatologie ansiose e/o depressive, anche se queste manifestazioni tendono a ridursi nel tempo. Le donne sembrano particolarmente motivate a "mantenere il controllo" sulla malattia, mostrando un certo "pudore" anche nei confronti del personale socio-sanitario. Esse si mostrano particolarmente preoccupate di proteggere gli altri dalle conseguenze negative dell'infarto. Non a caso esse sono risultate più ottimiste circa l'evoluzione della patologia e più propense degli uomini a ridimensionare la gravità dei sintomi e la frattura biografica prodotta dalla malattia nella loro vita. A tal fine tendono a utilizzare strategie di *coping* "evasive" o "fatalistiche", basate sulla minimizzazione del problema o maggiormente centrate sulle emozioni piuttosto che su strategie attive di *coping*, che sarebbero, invece, più funzionali per fronteggiare l'evento critico e le trasformazioni ad esso relative. Nel caso sia presente la percezione di minaccia, le donne, in ogni caso, ricorrono alla ricerca di supporto sociale, che contribuisce quindi positivamente all'adattamento post-acute, anche in termini di morbilità e mortalità.

BIBLIOGRAFIA

1. DRACUP K, MOSER DK: Beyond sociodemographics: factors influencing the decision to seek treatment for symptoms of acute myocardial infarction. *Hearth and Lung* 1997;26:253-262
2. DRACUP K, MOSER DK, EISENBERG M, MEISCHKE H, ALONZO AA: Causes of delay in seeking treatment for heart attack symptoms. *Social Science and Medicine* 1995;40:379-392
3. MARTIN R, LEMOS K, BELLMAN B: Gender disparities in common sense models of illness among myocardial infarction victims. *Health Psychology* 2004;23:345-353
4. FINNEGAN JR, MEISCHKE H, ZAPKA JG, LEVITON L, MESHACK A, BENJAMIN-GARNER R et Al: Patient delay in seeking care for heart attack symptoms: findings from focus groups conducted in five U.S. regions. *Preventive Medicine* 2000;31:205-213
5. WENGER NK, SPEROFF I, PACKART B: Cardiovascular health and disease in women. *New England Journal of Medicine* 1993;329:274-286
6. PITTMAN DA, KIRKPATRIK KM: Women health and acute myocardial infarction. *Nurse Outlook* 1994;42:207-209
7. GOLBERG RJ, O'DONNELL C, YARZEBSKI J, BIGELOW C, SAVAGEAU J, GORE JM: Sex differences in symptom presentation associated with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *American Heart Journal* 1998;136:189-195
8. KHAW KT: Where are the women in studies of coronary heart disease? *British Medical Journal* 1993;306:1145-1146
9. BELLO N, MOSCA L: Epidemiology of coronary heart disease in women. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2004;46:287-295
10. DEMPSEY SJ, DRACUP K, MOSER DK: Women's decision to seek care for symptoms of acute myocardial infarction. *Heart and Lung* 1995;24:444-456
11. LEFLER LL, BONDY KN: Women's delay in seeking treatment with myocardial infarction. A meta-synthesis. *Journal of Cardiovascular Nursing* 2004;19:251-268
12. SCHOENBERG NE, PETERS JC, DREW EM: Unravelling the mysteries of timing: women's perception about time to treatment for cardiac symptoms. *Social Science and Medicine* 2003;56:271-284
13. BEERY TA: Diagnosis and treatment of cardiac disease, gender bias in the diagnosis and treatment of coronary artery disease. *Heart and Lung* 1995;24:427-435
14. RANKIN SH: Response to women recovering from coronary artery bypass surgery. *Scholarly Inquiry for Nursing Practice* 1993;7:245-248
15. YOUNG SHIN J, MARTIN R, HOWREN MB: Influence of Assessment Methods on Reports of Gender Differences in AMI Symptoms. *Western Journal of Nursing Research* 2009;31:553-568
16. ADAMS JN, JAMISON M, RAWELS JM, TRENT RJ, JENNINGS KP: Women and myocardial infarction: ageism rather than sexism? *British Heart Journal* 1995;73:87-91
17. DITTRICH H, GILPIN E, NICOD P, CALL G, HENNING H, ROSS J: Acute myocardial infarction in women: influence of gender on mortality and prognostic variables. *The American Journal of Cardiology* 1988;62:1-7
18. WILLIAMS I, FRASER AG, WEST RR: Gender differences in management after acute myocardial infarction: not "sexism" but a reflection of age at presentation. *Journal of Public Health* 2004;26:259-263
19. WILKINSON P, LAJI K, RANJADAYALAN K, PARSONS L, TIMMIS AD: Acute myocardial infarction in women: survival analysis in first six months. *British Medical Journal* 1994;309:566-569
20. CLARKE KW, GRAY D, KEATING NA, HAMPTON JR: Do women with acute myocardial infarction receive the same treatment as men? *British Medical Journal* 1994;309:563-566
21. PETTICREW M, MCKEE M, JONES J: Coronary artery surgery: are women discriminated against? *British Medical Journal* 1993;306:1164-1166
22. GEVIGNEY G, MOSNIER S, ECOCHARD R, RABILLOUD M, CAO D, EXCOFFIER S et Al: Are women with acute myocardial infarction managed as well as men? Does it have consequences on in-hospital mortality? Analysis of an unselected cohort of 801 women and 1.718 men. *Acta Cardiologia* 2001;56:169-179
23. BRINK E, KARLSON BW, ALBERG LR: Readjustment 5 months after a first-time myocardial infarction: reorienting the active self. *Journal of Advanced Nursing* 2006;53:403-411
24. WIKLUND I, HERLITZ J, JOHANSSON S, BENGTSON A, KARLSON BW, PERSSON NG: Subjective symptoms and well-being differ in women and men after myocardial infarction. *European Heart Journal* 1993;14:1315-1319
25. SHUMAKER SA, BROOKS MM, SCHRON EB, HALE C, KELLEN JC, INKSTER M et Al: Gender differences in quality of life among post myocardial infarction patients: brief report. *Women's Health* 1997;3:53-60
26. DIXON T, LIM LL, POWELL H, FISHER JD: Psychosocial experiences of cardiac patients in early recovery: a community-based study. *Journal of Advanced Nursing* 2000;31:1368-1375
27. MCGEE HM, JOHNSTON M, POLLARD P, HEVEY D: Does Myocardial infarction have a greater impact on women than on men? Testing hy-

- potheses about effects of gender role models and responsibilities. *European Review of Applied Psychology* 2000;50:333-340
28. BROWNLEE S, LEVENTHAL H, LEVENTHAL EA: Regulation, self-regulation and reconstruction of the self in the maintenance of physical self. In: BOCKAERTS M, PINTRICH PR, ZEIDNER M (eds) *Handbook of self-regulation*. San Diego, CA: Academic Press 2000:369-416
 29. RADLEY A, GROVE A, WRIGHT S, THURSTON H: Problem of Women compared with those of men following myocardial infarction. *Coronary Health Care* 1998;2:202-209
 30. RIEGEL B, GOCKA I: Gender differences in adjustment to acute myocardial infarction. *Heart and Lung* 1995;24:457-466
 31. KRISTOFFERZON ML, LOFMARK R, CARLSSON M: Myocardial infarction: gender differences in coping and social support. *Journal of Advanced Nursing* 2003;44:360-374
 32. LAZARUS RS, FOLKMAN S: *Stress, appraisal and coping*. New York: Springer 1984
 33. JALOWIEC A: Confirmatory factor analysis of the Jalowiec Coping Scale. In: WALTZ CF, STRICKLAND OL (eds) *Measurement of Nursing Outcomes, vol. I: Measuring client outcome*. New York: Springer Publishing Company 1998:287-308
 34. JALOWIEC A: Psychometric results of the 1987 Jalowiec Coping Scale. Unpublished Supplementary Materials. Maywood, IL, USA: Loyola Medical Center 1991
 35. HANSON BS, ÖSTERGREN P-O, ELMSTÄHL S, ISACSSON S-O, RANSTAM J: Reliability and validity assessment of measures of social networks, social support and control-result from Malmö shoulder and neck study. *Scandinavian Journal of Social Medicine* 1997;25:249-257
 36. SULLIVAN M, KARLSSON J, TAFT C: Swedish manual and interpretation guide, Appendix 1. Gothenburg: Sahlgrenska University Hospital 1997
 37. FERRANS CE, POWERS MG: Quality of life index: development and psychometric property. *Advances in Nursing Science*. 1985;8:15-24
 38. FERRANS CE, POWERS MG: Psychometric assessment of the quality of life index. *Research in Nursing and Health* 1992;15:29-38
 39. WHITE J, HUNTER M, HOLLTUM S: How do women experience myocardial infarction? A qualitative exploration of illness perceptions, adjustment and coping. *Psychology, Health and Medicine* 2007;12:278-288
 40. ABBEY SE, STEWART DE: Gender and psychosomatic aspects of ischemic heart disease. *Journal of Psychosomatic Research* 2000;48:417-423
 41. FRASURE-SMITH N: The impact of negative emotion on prognosis following myocardial infarction: is it more than depression? *Health Psychology* 1995;14:388-398
 42. BOGG G, THORNTON E, BUNDRED P: Gender variability in mood, quality of life and coping following primary myocardial infarction. *Coronary Health Care* 2000;4:163-168
 43. BRINK E, KARLSON BW, ALBERG LR: Health experiences of first time myocardial infarction: factors influencing women's and men's health related quality of life after five months. *Psychology, Health and Medicine* 2002;7:5-16
 44. EMERY CF, FRID DJ, ENGBRETON TO et Al: Gender differences in quality of life among cardiac patients. *Psychosomatic Medicine* 2004;66:190-197
 45. WANG HX, MITTLEMAN MA, ORTH-GOMER K: Influence of social support on progression of coronary artery disease in women. *Social Science and Medicine* 2005;60:599-607

PECULIARITÀ DI GESTIONE DELLA TERAPIA CARDIOLOGICA DELLA DONNA

Maria Grazia Modena, Raffaella Marzullo

Unità Operativa di Cardiologia, Dipartimento di Emergenza-Urgenza, Azienda Ospedaliera Policlinico, Università di Modena e Reggio Emilia

Sebbene la medicina abbia sempre cercato di porsi, nella teoria e nella pratica clinica, in modo neutrale rispetto al genere, la ricerca scientifica ha per molti anni adottato un punto di vista maschile sottorappresentando nei trials clinici randomizzati il sesso femminile¹. È ormai noto che meccanismi genetici, ormonali, metabolici e psicologici condizionano la cardiopatia ischemica femminile rispetto a quella maschile nell'epidemiologia, nella presentazione clinica, nella diagnosi, nella prognosi e nel trattamento. Dal crescente interesse per le differenze di genere, è emersa anche la possibilità di una risposta farmacologica diversa (in termini di farmacocinetica e di farmacodinamica) tra i due sessi.

L'applicazione della farmacologia cardiovascolare di genere risale agli inizi del secolo scorso nell'ambito del trattamento dell'ipertensione². Tuttavia, delle 300 indicazioni di nuovi farmaci approvate dalla FDA tra il 1995 e il 2000, solo 163 includevano un'analisi basata sul genere e solo 11 di questi farmaci presentavano una differenza nella farmacocinetica nei due sessi¹.

Come emerso da una recente review di Jochemmann, la farmacologia di genere è riconducibile a numerosi aspetti fisiologici, soprattutto ormonali³.

Classicamente, la vita biologica di una donna riconosce tre fasi: l'età fertile, la menopausa e la gravidanza. Ognuna di queste fasi è caratterizzata da una diversa risposta farmacologica dettata dalle diverse concentrazioni degli steroidi sessuali e dal diverso contenuto di acqua corporea. Ad esempio, durante la gravidanza, l'espansione del volume plasmatico, la riduzione dell'albumina e l'aumento di altre proteine plasmatiche contribuiscono alla distribuzione di numerosi farmaci. Per effetto degli estrogeni, in gravidanza, si assiste inoltre ad una maggior induzione del sistema microsomiale epatico e ad un marcato aumento della filtrazione glomerulare con conseguente aumento del metabolismo epatico e della clearance renale³⁻⁶. Nell'ambito della cronofarmacologia, anche le variazioni circadiane ormonali sembrano condizionare la risposta terapeutica^{7,8} (figura 1).

Per più di 35 farmaci sono stati identificati

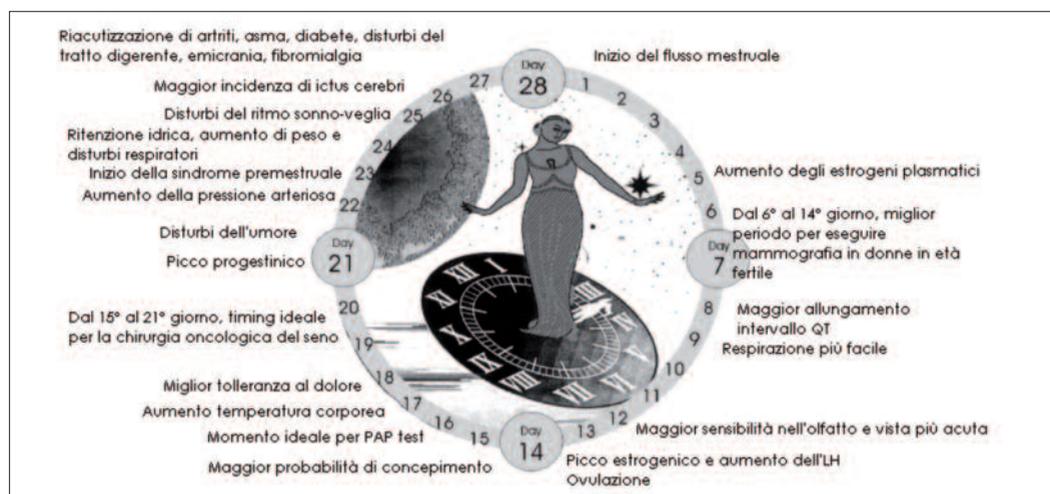


Figura 1 Effetti del ritmo circadiano del ciclo mestruale.

modificazioni dell'assorbimento, della distribuzione, del metabolismo e dell'eliminazione nelle varie fasi del ciclo mestruale e nei vari anni di vita fertile^{6,9}. È stato ad esempio evidenziato che il maggior prolungamento dell'intervallo QT indotto da farmaci si verifica nella prima metà del ciclo mestruale^{10,11}. L'utilizzo di contraccettivi orali e di terapie ormonali conferisce poi ulteriore variabilità alla risposta farmacologica^{12,13}. Evidenze sperimentali indicano che i recettori miocardici beta 1 sono up-regolati in caso di carenza di estrogeni e che una terapia sostitutiva con estrogeni e progestinici può impedire tale up-regulation. Livelli plasmatici più elevati di metoprololo e propranololo sono stati riscontrati in donne che assumevano contraccettivi orali⁶. Da una sottanalisi dello studio HERS (Heart and Estrogen-progestin Replacement Study) è inoltre emerso che in donne in terapia ormonale sostitutiva che ricevevano digitale si documentava una più alta incidenza di coronaropatie. Questo effetto prognosticamente negativo non è stato individuato in donne che non effettuavano terapia ormonale¹⁴.

Le differenze di genere non includono però soltanto l'aspetto ormonale. Il più basso peso corporeo, la più piccola dimensione degli organi e la diversa composizione della massa corporea sono determinanti fondamentali nella distribuzione dei farmaci. La maggiore proporzione di massa grassa nelle donne aumenta ad esempio il volume di distribuzione di farmaci lipofili¹⁵. A livello epatico, la maggior parte dei farmaci cardiovascolari sono metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450 e principalmente dall'isoenzima CYP3A4^{12,16}. Substrati di questo enzima includono il metabolismo di atorvastatina, diltiazem, estradiolo, lovastatina, simvastatina, nifedipina e verapamil. L'isoenzima CYP3A4 è espresso maggiormente dal genere femminile con conseguente attività enzimatica significativamente aumentata per questi farmaci nelle donne rispetto agli uomini^{12,17}. Sebbene le evidenze siano ancora poche, si suppone che la maggior espressione nelle donne degli isoenzimi CYP anche sulla superficie degli enterociti contribuisca al maggior assorbimento orale nel sesso femminile di farmaci come il Verapamil¹⁸. Una stereo-selettività di genere è stata descritta anche per il metabolismo del metoprololo e del

propranololo. Per effetto del testosterone, l'isoenzima CYP2D6, implicato nel metabolismo del metoprololo, ha un'attività maggiore negli uomini che presentano peraltro una clearance più rapida¹². Ciò si traduce clinicamente in una più marcata diminuzione della frequenza cardiaca e della pressione sistolica nelle donne in terapia con beta bloccanti rispetto agli uomini; analogamente le donne mostrano un minor incremento della frequenza cardiaca sotto sforzo.

La diversa espressione degli enzimi epatici nei due sessi è implicata nel rischio maggiore di sviluppare reazioni avverse ai farmaci. Ad esempio, la prevalenza di torsioni di punta farmaco-indotte è più alta nelle donne (è stata riportata una prevalenza nelle donne del 70%): tra i pazienti che ricevono dl-sotalolo, si sviluppano torsioni di punta nell'1.9% degli uomini e nel 4.1% delle donne. Analogamente, eventi proaritmici legati all'assunzione di eritromicina sono più frequenti nelle donne (67%), come riportato nel database della FDA.

Differenze di genere si riscontrano anche nell'eliminazione dei farmaci. Le donne hanno una più bassa velocità di filtrazione glomerulare e una più bassa clearance della creatinina anche dopo aggiustamento per il peso corporeo. Negli uomini, l'aumento indotto dal testosterone del metabolismo muscolare determina valori più elevati della clearance della creatinina³. Nel trial DIG, le donne con insufficienza cardiaca che assumevano digossina avevano una mortalità più alta di quelle del gruppo placebo; tale differenza non si riscontrava negli uomini. In particolare, solo il 2.3% degli uomini vs il 3.4% delle donne avevano valori di digossinemia > 2.0 ng/ml¹⁹. L'osservazione che la clearance orale della digossina, farmaco eliminato prevalentemente per via renale, è più bassa nelle donne può spiegare parzialmente i diversi effetti della digitale sulla mortalità.

Questi aspetti farmacocinetici spiegano solo in parte differenze farmacodinamiche. Per di più, le evidenze scientifiche di efficacia nelle donne dei farmaci usati per il trattamento e la prevenzione delle malattie cardiovascolari derivano quasi completamente da analisi di sottogruppo, piuttosto che da studi condotti su una popolazione interamente femminile. Di conseguenza, il limite principale della maggior

parte dei trials in cui è stata posta l'attenzione al genere è rappresentato dall'insufficiente coorte femminile arruolata. La presenza maggiore di comorbidità nel sesso femminile inoltre non chiarisce del tutto gli outcome.

Risultati contraddittori sono emersi dai principali studi clinici che hanno confrontato nei due sessi la terapia con beta bloccanti in prevenzione secondaria dopo infarto miocardico e nello scompenso cardiaco. Lo scarso campione di donne arruolate nel MERIT-HF e nel COPERNICUS ha sicuramente contribuito alla miglior prognosi nel trattamento dell'insufficienza cardiaca sia con metoprololo²⁰ che con carvedilolo²¹ negli uomini rispetto alle donne. L'unico vantaggio prognostico positivo nel sesso femminile della terapia con beta bloccante emerge dall'analisi post-hoc di CIBIS II²². Tuttavia, i risultati di questi tre studi inclusi in una meta-analisi con un campione sufficiente di donne (oltre 8.900 pazienti) hanno invece rivelato una significativa riduzione della mortalità nelle donne²³ (figura 2).

Come per i beta bloccanti, anche gli studi con gli ACE-I in prevenzione secondaria hanno dato risultati meno favorevoli nelle donne^{24, 25}, evidenziando comunque una riduzione della mortalità nelle donne in trattamento rispetto a quelle che assumevano placebo²⁶. Tuttavia, le

meta-analisi hanno rilevato ancora una volta che tali risultati possono essere correlati al ridotto numero di donne arruolate²⁷. Nell'ambito dei farmaci inibitori del sistema SRAA, esistono tuttavia nuove, peculiari evidenze. Gli estrogeni infatti aumentano i livelli plasmatici di angiotensina II e di conseguenza riducono, mediante feed-back negativo, l'attività della renina e dell'ACE, così come l'espressione del recettore AT-1. L'effetto netto degli estrogeni è un'inibizione del RAS. Pertanto le donne in pre-menopausa hanno una più bassa attività ACE di quelle in post-menopausa, differenza che viene eliminata dalla terapia ormonale sostitutiva. La post-menopausa, inoltre, sembra indurre una up-regulation dei recettori AT1, con interessanti possibili ricadute in ambito terapeutico. Purtroppo differenze farmaco-dinamiche di genere non sono ancora emerse dai principali trials sull'utilizzo degli inibitori del recettore dell'angiotensina II nella prevenzione secondaria dell'infarto miocardico, nello scompenso ed in ambito ipertensivo²⁸⁻³². Tale dato potrebbe essere ancora una volta correlato al fatto che solo nel LIFE la quota rosa rappresentasse una coorte soddisfacente.

È noto che l'azione antiaggregante risente fortemente dell'influenza ormonale³³⁻³⁵: le variazioni ormonali della maturità sessuale porta-

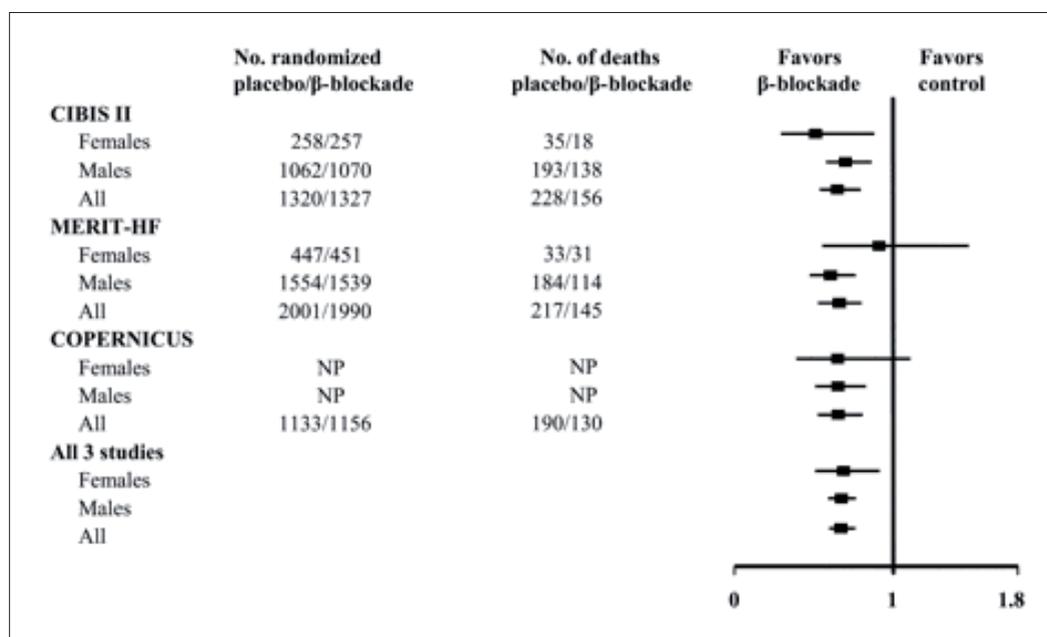


Figura 2 Risultati della meta-analisi di Ghali et Al²³.

no a diminuzione dell'aggregazione piastrinica nei maschi ma non nelle femmine³³; inoltre, a conferma dell'importanza degli ormoni sessuali femminili sull'attività delle piastrine, si osserva che l'aggregazione piastrinica varia nel corso del ciclo mestruale ed in gravidanza³³. Il controllo dell'attività piastrinica non dipende solo dagli estrogeni ma coinvolge il progesterone ed i suoi derivati, che sembrano esercitare un'azione pro-aggregante³⁴, ed il testosterone che, a livelli fisiologici, può ridurre l'attivazione piastrinica diminuendo anche i livelli di fibrinogeno e di PAI-1³⁵. Mentre l'efficacia dell'aspirina nella prevenzione secondaria è incontestabile nei due sessi^{36, 37}, per quanto concerne la prevenzione primaria, nella donna sembra essere maggiore nelle pazienti con età > a 65 anni³⁸. La meta-analisi specificamente dedicata all'effetto del genere condotta su 51.342 donne e 44.114 uomini, ha evidenziato che l'uso dell'aspirina è associato nelle donne ad una riduzione (12%) di eventi cardiovascolari maggiori, e ciò è soprattutto legato alla riduzione del rischio di ictus (17%), mentre non si osserva nessuna significativa riduzione dell'infarto del miocardio o della mortalità (l'esatto contrario di quanto avviene negli uomini)³⁹. Sempre in ambito anti-aggregante, nello studio CREDO⁴⁰ l'analisi dei sottogruppi ha rivelato pari benefici della dose di carico di clopidogrel tra i due sessi. Tuttavia differenze di genere

non sono state confermate da altri studi^{41, 42}. La meta-analisi dei maggiori trials clinici sull'utilizzo degli inibitori della GP IIB/IIIa ha dimostrato una mancanza dell'effetto terapeutico di questi farmaci in donne con SCANSTE, verosimilmente affette da coronaropatia non ostruttiva, nella quale il vantaggio terapeutico dei farmaci che agiscono sul processo aterotrombotico può essere minimo⁴³.

Infine, per quanto riguarda le statine, studi di prevenzione primaria e secondaria hanno dimostrato una pari riduzione del rischio in entrambi i sessi (figura 3). Anche in questo caso, però, il numero di donne arruolate costituiva solo il 25% della popolazione di studio^{44, 45}. Per valutare l'associazione positiva o negativa tra esiti clinici e statine è stato recentemente effettuato uno studio di coorte prospettico su 225.992 nuovi utilizzatori di statine (simvastatina, atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina e fluvastatina) e 1.778.770 non utilizzatori⁴⁶. I dati confermano il minor utilizzo delle statine nel sesso femminile. L'associazione con il cancro del colon è risultata non significativa per le donne, ma significativa per gli uomini ($p = 0.002$). Il rischio di disfunzioni epatiche moderate o gravi è risultato equivalente tra uomini e donne, ma nelle donne è stato individuato un effetto dose-dipendente per la fluvastatina. Inoltre, dopo sospensione del trattamento nelle donne è stato osservato che tale

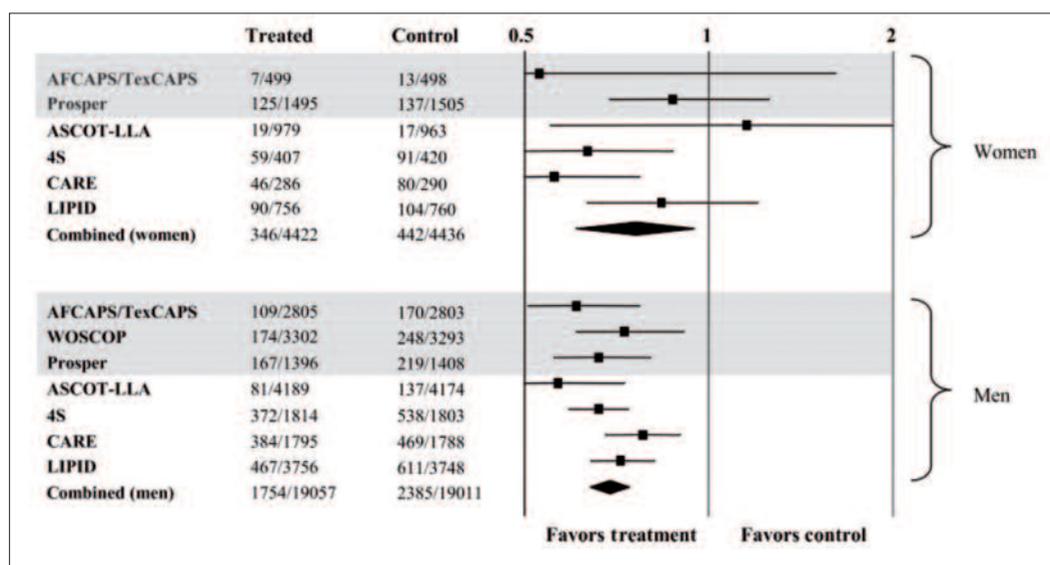


Figura 3 Risultati dei principali trials clinici che hanno valutato l'uso delle statine nella riduzione degli eventi coronarici maggiori.

rischio restava elevato dopo l'interruzione per un periodo maggiore rispetto agli uomini. Viceversa, il rischio di carcinoma dell'esofago nelle donne rientrava nella norma nel primo anno di interruzione del trattamento, mentre negli uomini dopo 1-3 anni. Il rischio di insufficienza renale acuta era aumentato in entrambi i sessi per simvastatina, atorvastatina e pravastatina, mentre la fluvastatina si associava ad un rischio aumentato solo nelle donne. Anche in questo caso i dati suggerivano un effetto dose-dipendente e un rischio più elevato nel primo anno di terapia. Il rischio persisteva per 5 anni dall'inizio del trattamento, rimaneva elevato dopo un anno dall'interruzione per ritornare ai livelli basali dopo 1-3 anni in entrambi i sessi.

In conclusione, è indiscutibile che molte delle conoscenze attuali in termini di terapia medica cardiovascolare derivino dai risultati di trials storici che hanno arruolato prevalentemente

sogetti di sesso maschile, con la pretesa di estenderne i risultati anche al sesso femminile. Da questo derivano le incongruenze e la variabilità dei dati, che abbiamo cercato di descrivere in questa breve review. È impensabile d'altronde ipotizzare di ripetere studi di così ampie dimensioni, per la carenza di risorse in cui versiamo e per le certezze acquisite sull'efficacia di farmaci quali beta bloccanti, statine, anti-aggreganti e inibitori del RAS. Allo stato attuale delle conoscenze, pertanto, dobbiamo, a nostro parere, integrare i dati acquisiti con le conoscenze di farmacodinamica e di farmacocinetica "gender related", contestualizzati nella fisiopatologia, ormai nota, della cardiopatia ischemica della donna. In questa ottica occorre poi includere un aspetto nuovo e peculiare del genere femminile, che va sotto il nome di "Inflamm-ageing" (figura 4), secondo cui tutta una serie di affezioni e comorbilità quasi esclusive del sesso femminile, sono con-

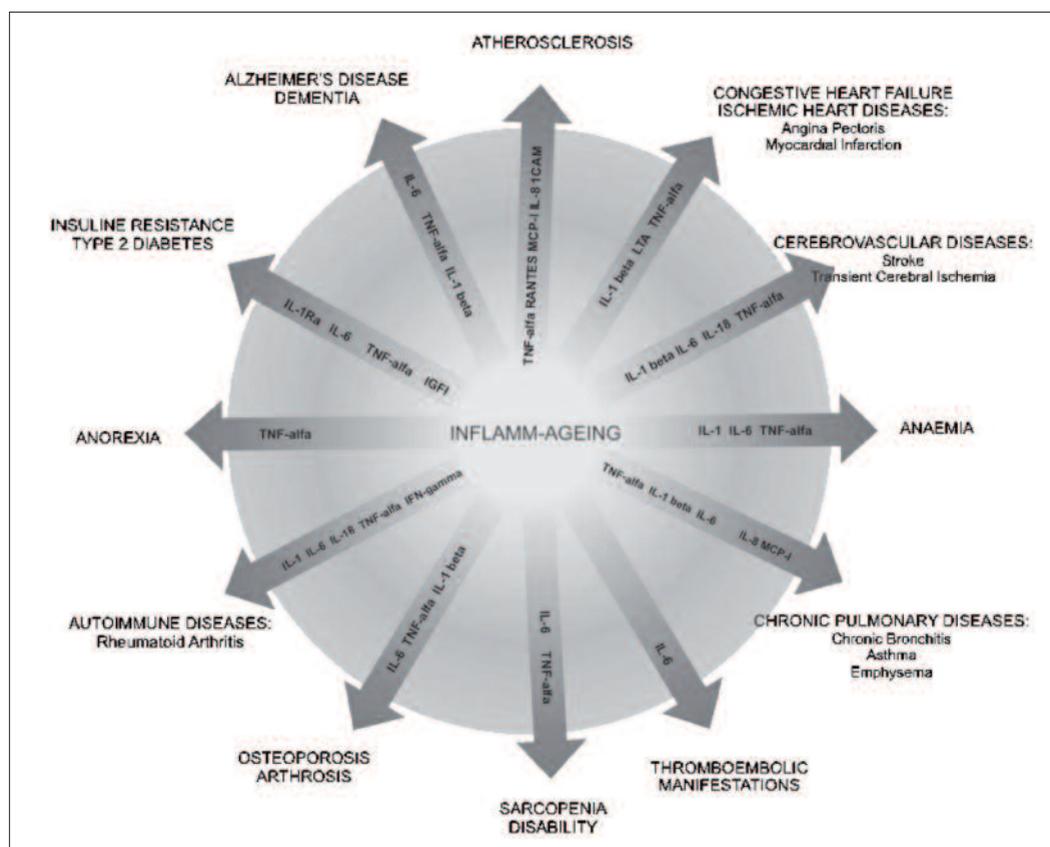


Figura 4 La teoria dell'Inflamm-ageing sostiene che le maggiori comorbilità siano accomunate da un pabulum infiammatorio e dalla progressiva carenza estrogenica⁴⁷.

notate da uno stato infiammatorio, via via crescente e proporzionale allo stato di deficit estrogenico. Da qui nasce un nuovo interessante aspetto speculativo, che vede la proverbiale immunità femminile alla cardiopatia ischemica minata non solo dall'avvento della menopausa, ma anche da tutte queste affezioni che rendono ancora più fragile il sistema car-

diovascolare femminile. Tale "fragilità" va intesa sia come risposta terapeutica ai farmaci "tradizionali" testati prevalentemente nel sesso maschile, ma anche a quelli necessari per trattare queste comorbilità; basti pensare a cortisonici, FANS e Cox-inibitori, che tante pagine di effetti negativi hanno già fatto scrivere dalla più recente letteratura.

BIBLIOGRAFIA

- HARRIS DJ, DOUGLAS PS: Enrollment of women in cardiovascular clinical trials funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *N Engl J Med* 2000;343:475-480
- JANEWAY TC: A clinical study of hypertensive cardiovascular disease. *Arch Int Med* 1913;12:755-798
- JOCHMANN N, STANGL K, GARBE E et Al: Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2005 Aug;26(16):1585-1595.
- HÖGSTEDT S, LINDBERG B, RANE A: Increased oral clearance of metoprolol in pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24(2):217-220
- LLERENA A, COBALEDA J, MARTÍNEZ C et Al: Interethnic differences in drug metabolism: influence of genetic and environmental factors on debrisoquine hydroxylation phenotype. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1996 Apr-Jun;21(2):129-138
- ANTHONY M, BERG MJ: Biologic and molecular mechanisms for sex differences in pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics: Part II Womens Health. *GenD Based Med* 2002 Sep;11(7):617-629
- REINBERG AE: Concepts of circadian chronopharmacology. *Ann N Y Acad Sci* 1991;618:102-115
- LABRECQUE G, BÉLANGER PM: Biological rhythms in the absorption, distribution, metabolism and excretion of drugs. *Pharmacol Ther* 1991 Oct;52(1):95-107
- REINBERG A, SMOLENSKY MH: Biological rhythms and medicine: Cellular, metabolic, physiopathologic, and pharmacologic aspects. New York and Heidelberg. Springer-Verlag 1983;317
- DRICI MD, CLEMENT N: Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug-induced long QT syndrome. *Drug Saf* 2001;24:575-585
- RODRIGUEZ I, KILBORN MJ, LIU XK et Al: Drug-induced QT prolongation in women during the menstrual cycle. *JAMA* 2001 Mar 14;285(10):1322-1326
- FRANCONI F, BRUNELLESCHI S, STEARDO et Al: Gender differences in drug responses. *Pharmacol Res* 2007 Feb;55(2):81-95
- SCHWARTZ JB: The influence of sex on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2003;42(2):107-121
- FURBERG CD, VITTINGHOFF E, DAVIDSON M et Al: Subgroup interactions in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study: lessons learned. *Circulation* 2002 Feb 26;105(8):917-922
- MEIBOHM B, BEIERLE I, DERENDORF H: How important are gender differences in pharmacokinetics? *Clin Pharmacokinet* 2002;41(5):329-342
- ANDERSON GD: Gender differences in pharmacological response. *Int Rev Neurobiol* 2008;83:1-10
- HUNT CM, WESTERKAM WR, STAVE GM: Effect of age and gender on the activity of human hepatic CYP3A. *Biochem Pharmacol* 1992;44:275-283
- GORSKI JC, JONES DR, HAEHNER-DANIELS BD et Al: The contribution of intestinal and hepatic CYP3A to the interaction between midazolam and clarithromycin. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:133-143.
- RATHORE SS, WANG Y, KRUMHOLZ HM: Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002 Oct 31;347(18):1403-1411
- MERIT-HF STUDY GROUP: Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-2007
- PACKER M, FOWLER MB, ROECKER EB et Al: Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194-2199
- SIMON T, MARY-KRAUSE M, FUNCK-BRENTANO C et Al: Sex differences in the prognosis of congestive heart failure: results from the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II). *Circulation* 2001;103:375-380
- GHALI JK, PINA IL, GOTTLIEB SS et Al: Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure: analysis of the experience in Metoprolol Extended-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). *Circulation* 2002;105:1585-1591

24. WENGER NK, SPEROFF L, PACKARD B: The SOLVD Investigators. Gender differences in presentation, morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD): a preliminary report. *Cardiovascular health and disease in women*. Greenwich. Le Jacq Communications 1993;345-348
25. KIMMELSTIEL C, GOLDBERG RJ: Congestive heart failure in women: focus on heart failure due to coronary artery disease and diabetes. *Cardiology* 1990;77:71-79
26. SWEDBERG K, HELD P, KJESKSHUS J et Al: Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992;327:678-684
27. GARG R, YUSUF S: Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality in patients with heart failure. *JAMA* 1995;273:1450-1456
28. DAHLÖF B, DEVEREUX RB, KJELDSEN SE, JULIUS S, BEEVERS G, DE FAIRE U et Al: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003
29. JULIUS S, KJELDSEN SE, WEBER M et Al: Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-2031
30. PITT B, POOLE-WILSON PA, SEGAL R et Al: Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-1587
31. COHN JN, TOGNONI G FOR THE VALSARTAN HEART FAILURE TRIAL INVESTIGATORS: A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-1675
32. PFEFFER MA, SWEDBERG K, GRANGER CB et Al: Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-overall programme. *Lancet* 2003;362:759-766
33. MILLER VM, JAYACHANDRAN M, HASHIMOTO K et Al: Estrogen, inflammation and platelet phenotype. *Gen Med* 2008;5(Suppl.A):S91-S102
34. BLACKMORE PF: Progesterone metabolites rapidly stimulate calcium influx in human platelets by a src-dependent pathway. *Steroids* 2008;73:738-750
35. LI S, LI X, LI J et Al: Experimental arterial thrombosis regulated by androgen and its receptor via modulation of platelet activation. *Thromb Res* 2007;121:127-134
36. ANTIPLATELET TRIALISTS' COLLABORATION: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106
37. ANTIPLATELET TRIALISTS' COLLABORATION: Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002;324:71-86
38. RIDKER PM, COOK NR, LEE IM et Al: A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-1304
39. BERGER JS, RONCAGLIONI MC, AVANZINI F et Al: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306-313
40. STEINHUBL SR, BERGER PB, TIFT MANN J et Al: Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002;288:2411-2420
41. CANNON CP; CAPRIE INVESTIGATORS: Effectiveness of clopidogrel versus aspirin in preventing acute myocardial infarction in patients with symptomatic atherothrombosis (CAPRIE trial). *Am J Cardiol* 2002;90:760-762
42. BERTRAND ME, RUPPRECHT H-J, URBAN P et Al: Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: The Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). *Circulation* 2000;102:624-629
43. BOERSMA E, HARRINGTON RA, MOLITERNO DJ et Al: Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002; 359:189-198
44. CHEUNG BMY, LAUDER IJ, LAU C-P, KUMANA CR: Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:640-651
45. BERRA K: Women, coronary heart disease, and dyslipidemia: does gender alter detection, evaluation, or therapy? *J Cardiovasc Nurs* 2000;14:59-78
46. HIPPLISLEY-COX J, COUPLAND C: Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ* 2010;340:c2197. doi:10.1136/bmj.c2197
47. DE MARTINIS M, FRANCESCHI C, MONTI D et Al: Inflammation markers predicting frailty and mortality in the elderly. *Exp Mol Pathol* 2006; 80(3):219-227

LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO E LE NUOVE PROSPETTIVE TERAPEUTICHE

Maurizio Landolina, Roberto Rordorf, Alessandro Vicentini, Simone Savastano, Edoardo Gandolfi, Enrico Chieffo, Luca Ballerini

Struttura Semplice di Elettrofisiologia ed Elettrostimolazione, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Fondazione Policlinico San Matteo IRCCS, Pavia

La fibrillazione atriale (FA) è la più comune fra le aritmie cardiache, con una prevalenza dello 0.5%-1% nella popolazione adulta (negli USA circa 2.2 milioni di persone ne sono affette).

In Italia non ci sono dati sicuri circa la prevalenza della FA. Se ci si riferisce ai dati della letteratura internazionale (prevalenza tra 0.5% e 1%), si può calcolare che il numero dei pazienti affetti nel nostro Paese (57 milioni d'abitanti) oscilli tra 285.000 e 570.000.

Al di sotto dei 60 anni la prevalenza è inferiore all'1%, mentre è superiore al 5% al di sopra dei 65 anni ed è maggiore nei pazienti di sesso maschile. L'incidenza della FA è risultata pari al 2% nello studio Framingham¹ durante un periodo d'osservazione di 20 anni per ciascuna delle due forme, parossistica e permanente, che corrisponde a un'incidenza di circa lo 0.2% per anno per le due forme considerate insieme. La FA si classifica in FA di primo riscontro e FA ricorrente: quest'ultima si suddivide a sua volta in parossistica, persistente e permanente. Le forme parossistiche hanno una durata inferiore a 48 ore e sono di solito a risoluzione spontanea; le forme persistenti regrediscono solo a seguito di un trattamento; nelle forme permanenti la cardioversione non viene eseguita o risulta inefficace.

L'ipertensione arteriosa, le coronaropatie, ma soprattutto le malattie valvolari si associano frequentemente alla FA: fra il 30 e l'80% dei pazienti operati per patologie della valvola mitrale giungono all'intervento in FA. Tuttavia, la FA è frequente anche in soggetti che non hanno alcuna patologia cardiaca e in tal caso viene definita come idiopatica e costituisce dal 12 al 30% di tutti i casi di FA, secondo i criteri con cui vengono valutati i pazienti². Con il termine di FA non valvolare si intendono tutti i casi di fibrillazione atriale non associati a patologia della mitrale, che rappresentano, peraltro, la casistica più studiata nei trial di inter-

vento per la prevenzione delle complicanze tromboemboliche.

Le complicanze tromboemboliche: stratificazione del rischio di ictus cerebrale

La complicanza più rilevante della FA è legata agli episodi tromboembolici, tra cui soprattutto l'ictus cerebrale. La presenza di FA determina un rischio 3.5 volte maggiore di ictus in ogni fascia d'età rispetto ai soggetti in ritmo sinusale³. La FA non valvolare è responsabile del 50% dei casi di ictus cardioembolico secondo l'osservazione di Schneck⁴. Inoltre, data la natura cardioembolica dell'ictus, la FA si associa a forme di ictus ischemico mediamente più gravi, caratterizzate da una maggiore permanenza in ospedale, da una frequente invalidità permanente, da una mortalità elevata e, pertanto, da un costo sociale più elevato⁵.

Sono stati proposti diversi criteri di stratificazione del rischio di ictus cerebrale secondario a FA non valvolare. Il CHADS₂ è uno degli score di rischio più utilizzati ed è basato su un sistema di valutazione numerica che assegna 2 punti ai soggetti che hanno già avuto una storia di ictus o TIA e 1 punto a coloro che hanno un'età > 75 anni, una storia di ipertensione arteriosa, il diabete mellito o un recente scompenso cardiaco. Il valore predittivo dello score è stato validato in una coorte di pazienti nordamericani di età compresa fra i 65 e i 95 anni, con FA non valvolare ai quali non era stata prescritta la terapia anticoagulante orale alla dimissione dopo un ricovero ospedaliero⁶. Pazienti con punteggio CHADS₂ compreso fra 0 e 1 sono ritenuti a basso rischio di eventi embolici cerebrali (1.5% per anno, range 0.5-2.8%); sono considerati invece a rischio intermedio coloro che hanno un punteggio pari a 2 (3.3% per anno, range 1.7-5.2%), purché que-

sto non derivi dalla presenza in anamnesi di un evento cerebrovascolare, e a rischio elevato coloro che hanno un punteggio > 2 , con un rischio medio annuo del 5.7%. Benché sia lo score di rischio più utilizzato, non è ritenuto l'unico strumento decisionale per l'indicazione alla terapia anticoagulante orale (TAO), soprattutto nei pazienti a rischio intermedio, per i quali possono essere indicati sia gli antiaggreganti sia gli anticoagulanti orali, in base anche alle caratteristiche individuali, alla fattibilità della TAO e alla preferenza del paziente per uno dei due regimi terapeutici.

Le indicazioni terapeutiche attuali per la prevenzione dell'ictus cerebrale

Per la prevenzione degli eventi ischemici cerebrali nei pazienti con FA possono essere utilizzate due categorie di farmaci: gli antiaggreganti piastrinici e gli anticoagulanti orali. Gli antiaggreganti piastrinici hanno una minore efficacia preventiva e sono indicati nei soggetti con FA non associata a cardiopatia o con un basso profilo di rischio. Gli anticoagulanti orali (warfarin e acenocumarolo) sono i farmaci di prima scelta in tutti i pazienti a rischio tromboembolico intermedio o alto e agiscono inibendo l'ossidazione della vitamina K assunta con l'alimentazione. La vitamina K, trasformata nel suo derivato epossido, è essenziale per l'attivazione di alcuni fattori della cascata emocoagulativa (II, VII, IX e X) attraverso un processo di gamma-carbossilazione. La somministrazione degli inibitori della vitamina K deve essere monitorizzata con un test di laboratorio standardizzato (INR o International Normalized Ratio), di cui è stato identificato un valore,

compreso fra 2.0 e 3.0, considerato ottimale per la prevenzione degli eventi embolici cerebrali nei pazienti con FA non valvolare. Tale range può essere elevato fino a 4.0-4.5 per i pazienti con protesi valvolari meccaniche in base alla posizione anatomica e al tipo di protesi. Le raccomandazioni delle linee guida per la scelta della terapia antitrombotica nei pazienti con FA⁷ sono riportate nella tabella I.

Purtroppo, la TAO ha alcune limitazioni che la rendono una terapia impegnativa sia per il medico sia per il paziente: latenza nell'inizio e nel termine degli effetti; notevole variabilità dose-risposta; finestra terapeutica entro cui si ottengono valori adeguati di anticoagulazione, senza un eccesso di complicanze emorragiche, molto limitata; interazioni multiple con numerosi alimenti e con diversi farmaci, alcuni dei quali utilizzati frequentemente nei pazienti con aritmie, come l'amiodarone. Pertanto, non meraviglia che, in una metanalisi di studi recenti, il tempo trascorso nel range terapeutico (INR tra 2.0 e 3.0) sia risultato mediamente pari al 64%⁸ e che il 51% dei pazienti con FA e in terapia con anticoagulanti orali arruolati in uno studio clinico avesse valori di INR al di sotto del range terapeutico per più del 50% del tempo⁹. Di conseguenza, anche nella pratica clinica, in molti pazienti l'anticoagulazione è spesso inadeguata con un INR ampiamente al di sotto del range terapeutico anche per lunghi periodi di tempo.

I nuovi anticoagulanti: il dabigatran e i risultati dello studio RE-LY

Considerati i numerosi limiti legati all'impiego della TAO, è facilmente intuibile l'interesse suscitato dalla sperimentazione di strategie tera-

Tabella I FA non valvolare: stratificazione del rischio tromboembolico e raccomandazioni per la terapia antitrombotica in base al punteggio CHADS₂ (modificata da Goldstein et Al⁷)

CHADS ₂	Livello di rischio	% di rischio	Tattamento raccomandato in base al rischio
0	Basso	1.0%/anno	ASA (75-325 mg/die)
1	Basso-medio	1.5%/anno	Warfarin INR 2-3 o ASA (75-325 mg/die)§
2*	Medio	2.5%/anno	Warfarin INR 2-3
3	Elevato	5.0%/anno	Warfarin INR 2-3
> 4	Molto elevato	> 7%/anno	Warfarin INR 2-3

*Tutti i pazienti con FA non valvolare e pregresso ictus o TIA sono considerati ad alto rischio e trattati con TAO

§Considerare la preferenza del paziente, il rischio emorragico, la possibilità di un monitoraggio dell'INR efficace. Per i soggetti con CHADS₂ = 1, il numero di pazienti da trattare in 1 anno per prevenire un ictus è circa 100 con un controllo dell'anticoagulazione eccellente.

peutiche alternative di più facile somministrazione rispetto ai farmaci anticoagulanti orali a dosi regolate in funzione dell'INR. Tutti gli studi eseguiti con farmaci antitrombotici alternativi alla TAO hanno avuto un risultato negativo per netta inferiorità del nuovo regime terapeutico (tabella II)¹⁰.

Lo studio RE-LY, multicentrico, prospettico, randomizzato di fase 3, ha evidenziato per la prima volta la non inferiorità del dabigatran etexilato, un inibitore diretto della trombina, rispetto al warfarin¹⁹. Lo studio si proponeva di dimostrare la non inferiorità rispetto al warfarin di due diverse posologie di dabigatran, rispettivamente 110 mg × 2/die e 150 mg × 2/die, in una popolazione di pazienti con FA persistente o parossistica a rischio di ictus cerebrale e comunque con indicazione alla terapia anticoagulante orale a lungo termine. I risultati hanno confermato la non inferiorità di entrambe le dosi di dabigatran rispetto al warfarin; la posologia di 150 mg 2 volte al giorno è risultata addirittura superiore con una riduzione del rischio relativo di ictus e di embolie sistemiche pari al 34%. Per quanto riguarda gli endpoint secondari, il dabigatran al dosaggio di 150 mg × 2 al dì ha determinato anche una riduzione significativamente maggiore della mortalità cardiovascolare rispetto al warfarin e una riduzione della mortalità totale ai limiti della significatività statistica. Le emorragie maggiori sono risultate sovrapponibili tra warfarin e dabigatran al dosaggio di 150 mg 2 volte al dì (rispettivamente 3,36% e 3,1%/anno), mentre sono state significativamente minori nei soggetti trattati

con dabigatran 110 mg × 2 al giorno (2,71%/anno). Per quanto riguarda le sedi di sanguinamento, a parità di numero totale tra dabigatran 150 mg 2 volte al dì e warfarin, con il primo si sono avute più emorragie gastro-intestinali, mentre con il secondo più emorragie pericolose per la vita quali le emorragie cerebrali, con un'incidenza di ictus cerebrale emorragico significativamente maggiore nel braccio trattato con warfarin (0,38%/anno) rispetto al gruppo in terapia con dabigatran (0,12% e 0,10%/anno per i due dosaggi). Come tutti gli studi clinici, anche il RE-LY ha alcune limitazioni che potrebbero rendere i risultati non applicabili a tutti i pazienti con FA non valvolare del "mondo reale", dove età e comorbidità possono giocare un ruolo importante. Sicuramente, l'assegnazione al braccio di trattamento con warfarin in aperto rappresenta uno dei principali limiti metodologici dello studio. Infatti, l'aggiudicazione in cieco degli eventi da parte di un Event Committee all'oscuro del trattamento in atto non elimina la possibilità di un "bias", anche non intenzionale, nella segnalazione degli eventi avversi da parte del paziente e degli stessi investigatori a favore del farmaco in sperimentazione. In secondo luogo, benché lo studio fosse disegnato per includere anche soggetti con profilo di rischio elevato per ictus cardioembolico, il CHADS2 medio dei pazienti arruolati è risultato pari a 2.1, che depone a favore di una popolazione prevalentemente a medio rischio. Anche la gestione della TAO non è risultata ottimale considerando che il tempo trascorso nel range terapeutico (INR tra 2.0 e 3.0) è stato del

Tabella II Strategie terapeutiche alternative al warfarin a dosi regolate secondo INR nella profilassi tromboembolica della FA (modificata Fuster et Al¹⁰)

Studio	Farmaco	Risultati
8 trials con ASA¹¹	ASA 75-325 mg vs W	Superiorità di W (38%)
SPAF III¹²	W a basse dosi + ASA vs W	Superiorità di W*
AFASAK II³	W a basse dosi, W a basse dosi + ASA vs W	Superiorità di W*
MIWAF¹⁴	W a basse dosi vs W	Superiorità di W*
SPORTIF III⁵	Ximelagatran vs W (aperto)	Non inferiorità, epatotossicità
SPORTIF V¹⁶	Ximelagatran vs W (doppio cieco)	Non inferiorità, epatotossicità
ACTIVE W¹⁷	Clopidogrel + ASA vs W	Superiorità di W*
AMADEUS¹⁸	Idraparinux vs W	Non inferiorità, ma emorragie

W: warfarin a dosi regolate sec INR; *: interruzione dello studio per incidenza più elevata di ictus o emorragie con la nuova strategia rispetto al warfarin a dosi regolate secondo INR

64%. Pertanto, si potrebbe ipotizzare che i risultati dello studio siano stati almeno in parte alterati dal fatto che l'efficacia del dabigatran è stata confrontata con un'anticoagulazione non sempre efficace. Tuttavia, il 64% del tempo trascorso nel range terapeutico è un valore del tutto sovrapponibile a quello riportato in altri studi⁸, mentre è verosimile che sia addirittura inferiore nei pazienti del "mondo reale" in terapia con warfarin. Infine, il dato che un numero maggiore di pazienti in terapia con dabigatran abbia interrotto il trattamento per effetti collaterali rispetto ai soggetti in terapia con warfarin potrebbe costituire un problema per l'utilizzo del farmaco nella pratica clinica. Tuttavia, la causa più comune di sospensione è stata la dispepsia che si è manifestata in circa l'11% dei pazienti assegnati al dabigatran e solo nel 5.8% di quelli in TAO. La dispepsia potrebbe essere spiegabile con la formulazione della compressa di dabigatran che contiene piccoli granuli di acido tartarico per ridurre il pH e facilitare l'assorbimento del farmaco. È possibile che questo effetto collaterale possa essere ridotto o risolto da una nuova formulazione della compressa. Inoltre, è ragionevole supporre che, al di fuori di uno studio clinico, un numero di pazienti certamente maggiore rispetto a quello osservato nel RE-LY sospenda la terapia anticoagulante a medio-lungo termine.

Nonostante questi punti critici, è fuor di dubbio che, per la prima volta, sia disponibile un'alternativa efficace e sicura al warfarin per la prevenzione delle complicanze tromboemboliche e soprattutto dell'ictus ischemico nei pazienti con FA non valvolare, per i quali è indicata una terapia anticoagulante a lungo termine. Il dabigatran è forse addirittura più sicuro rispetto al warfarin, in quanto le emorragie maggiori sono risultate sovrapponibili o lievemente ridotte con il dabigatran in base al dosaggio, ma sicuramente il farmaco ha causato un numero significativamente minore di emorragie endocraniche, che possono essere a loro volta fatali o invalidanti, tanto quanto le complicanze tromboemboliche. Inoltre, il dabigatran è un farmaco che non richiede alcun monitoraggio di laboratorio e che pertanto può essere utilizzato anche nei soggetti anziani e in tutti coloro per i quali è difficile mantenere un range terapeutico stabile dell'INR, purché non siano affetti da insufficienza renale severa.

Quanto possiamo ancora ridurre il rischio di ictus cerebrale nei pazienti con fibrillazione atriale?

In passato, una delle ragioni più valide per ripristinare e mantenere il ritmo sinusale, mediante cardioversione della FA e profilassi antiaritmica, era la convinzione che il mantenimento del ritmo potesse ridurre l'incidenza di complicanze tromboemboliche. In realtà, tutti gli studi che hanno valutato le due strategie (mantenimento del ritmo sinusale rispetto a controllo della risposta ventricolare alla FA) hanno dimostrato che il controllo del ritmo cardiaco non garantisce una protezione sufficiente dal rischio tromboembolico qualora non si accompagni a una TAO ben condotta, come evidenziato dallo studio AFFIRM²⁰ e da una metanalisi di tutti gli studi randomizzati di confronto tra controllo del ritmo e della risposta ventricolare²¹. Inoltre, il trattamento con farmaci antiaritmici, pur essendo efficace nel mantenimento del ritmo sinusale, è associato talora ad effetti collaterali rilevanti. Recentemente, lo studio ATHENA ha dimostrato una riduzione significativa delle ospedalizzazioni e della mortalità per cause cardiovascolari in pazienti a rischio per eventi cardiovascolari e con FA parossistica o persistente, randomizzati al trattamento con dronedarone alla dose di 400 mg 2 volte al dì²². In un'analisi post-hoc dello stesso studio²³, il dronedarone ha determinato una riduzione statisticamente significativa del 34% dell'incidenza di ictus cerebrale in confronto al gruppo placebo (rispettivamente 1.2%/anno vs 1.8%/anno). L'effetto protettivo del dronedarone era indipendente dalla concomitante terapia anticoagulante orale ed era significativamente maggiore nei pazienti con punteggio CHADS2 più elevato. Il meccanismo più probabile, anche se non il solo, è la riduzione del "burden" di FA, un nuovo ed interessante marker di rischio tromboembolico cerebrale nei pazienti con FA²⁴. Tuttavia, altri meccanismi possono avere un ruolo nell'effetto protettivo del farmaco, soprattutto considerando che la tendenza ad una riduzione degli eventi tromboembolici si è manifestata anche in soggetti che apparentemente sono rimasti in FA per tutta la durata dello studio. È possibile che l'effetto antipertensivo del dronedarone possa aver contribuito alla ridu-

zione degli ictus cerebrali; in effetti, piccole riduzioni dei valori pressori hanno avuto un impatto favorevole sull'incidenza di eventi tromboembolici cerebrali^{25, 26}. Questi dati, pur con tutte le limitazioni di un'analisi post-hoc ed esplorativa, portano di nuovo in primo piano il concetto che la terapia con un farmaco antiaritmico possa ridurre ulteriormente il rischio di eventi tromboembolici cerebrali in pazienti con FA, e forniscono le basi razionali per ulteriori studi disegnati per confermare un eventuale ruolo del dronedarone o di altri farmaci antiaritmici nella riduzione del rischio tromboembolico.

Considerando l'effetto protettivo nei riguardi degli eventi tromboembolici cerebrali di un farmaco antiaritmico quale il dronedarone, sembra logico chiedersi se la persistenza del ritmo sinusale a medio termine dopo l'ablazione della FA riduca il rischio tromboembolico e consenta di sospendere la TAO. Recentemente è stata pubblicata un'esperienza multicentrica relativa a 3.355 pazienti sottoposti ad ablazione transcatetere della FA; nei 2.692 pazienti, in cui era stata sospesa la TAO dopo 3-6 mesi dalla procedura effettuata con successo, si sono avuti solo 2 ictus cerebrali ischemici (0.07% dei pazienti) durante un follow-up medio di 28 ± 13 mesi²⁷. Sorprendentemente, non si sono verificati eventi cerebrovascolari dopo la sospensione dell'anticoagulante orale neppure nei 347 pazienti con un punteggio di rischio CHADS₂ ≥ 2 . Inoltre, soltanto 3 (0.45%) dei pazienti che hanno mantenuto la TAO a lungo termine hanno manifestato un ictus ischemico in un periodo di follow-up medio di 24 ± 15 mesi. Sulla base di questi risultati, gli autori suggeriscono che il rapporto rischio/beneficio sia a favore della sospensione della TAO dopo un'ablazione efficace della FA anche nei pazienti con punteggio di rischio tromboembolico CHADS₂ medio-elevato. Tuttavia, lo studio presenta alcuni punti critici importanti che rendono queste conclusioni premature e non completamente condivisibili, come sottolineato dall'editoriale di accompagnamento²⁸. Il primo punto riguarda le modalità e la durata del follow-up post-ablazione, che non consentono di escludere con certezza che il paziente non sia più a rischio di eventi tromboembolici e

cioè che non abbia più episodi rilevanti di fibrillazione atriale anche asintomatici la cui quota è tutt'altro che trascurabile^{29, 30}. Questo punto è particolarmente rilevante se si considera che la percentuale di recidive di FA a 2 anni dalla procedura di ablazione è compresa tra 5% e 13% anche in assenza di episodi durante il primo anno e che aumenta fino al 25-47% a 5 anni^{31, 32}. Un altro punto importante riguarda le caratteristiche di rischio tromboembolico dei pazienti inclusi nello studio, la maggioranza dei quali (82%) aveva un punteggio CHADS₂ < 1 all'arruolamento e, in base alle linee guida^{7, 10}, non avrebbe avuto comunque l'indicazione a proseguire la TAO dopo la procedura di ablazione. Inoltre, pur tenendo conto delle caratteristiche di basso rischio dei pazienti arruolati, l'incidenza di ictus cerebrale nella totalità della popolazione è risultata straordinariamente bassa (0.23%) e, in ogni caso, certamente inferiore all'incidenza attesa di eventi tromboembolici per anno persino in pazienti con CHADS₂ uguale a 0⁷. La bassa incidenza di ictus ischemici post-ablazione potrebbe essere a favore di un ruolo protettivo della procedura, simile a quanto dimostrato per il dronedarone nell'analisi post-hoc dello studio ATHENA²³, e spiegabile ipotizzando che le recidive di FA dopo ablazione efficace siano di breve durata e a terminazione spontanea. Tuttavia, prima di cambiare l'approccio alla prevenzione degli eventi tromboembolici nei pazienti sottoposti ad ablazione transcatetere della FA è necessario attendere che i risultati di questo studio siano confermati da studi prospettici e randomizzati. Nel frattempo, sono fondamentali due punti: 1) la decisione se proseguire la TAO dopo i primi 2-3 mesi post-ablazione va presa in base alle caratteristiche di rischio tromboembolico e non in base alla presenza o al tipo di recidive di FA; 2) in linea generale, non è consigliabile sospendere la TAO dopo l'ablazione nei pazienti con punteggio CHADS₂ ≥ 2 . In un prossimo futuro, è probabile che l'utilizzo del dabigatran nella pratica clinica, dopo i risultati dello studio RE-LY, modificherà radicalmente l'approccio alla prevenzione degli eventi tromboembolici anche nei pazienti sottoposti ad ablazione transcatetere della FA.

BIBLIOGRAFIA

1. BENJAMIN EJ, WOLF PA, D'AGOSTINO RB et Al: Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death, The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-952
2. IQBAL MB, TANEJA AK, LIP GY, FLATHER M: Recent development in atrial fibrillation. *BMJ* 2005;330:238-243
3. WOLF PA, ABBOTT RD, KANNEL WB: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-988
4. SCHNECK MJ: Understanding the PROFESS Study for Secondary Stroke Prevention. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2009;11:221-231
5. MARINI C, DE SANCTIS F, SACCO S et Al: Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005;36:1115-1119
6. GAGE BF, WATERMAN AD, SHANNON W et Al: Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-2870
7. GOLDSTEIN LB, ADAMS R, ALBERTS MJ et Al: Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Circulation* 2006;113:e873-e923
8. VAN WALRAVEN C, JENNINGS A, OAKE N, FERGUSON D, FORSTER AJ: Effect of study setting on anticoagulation control: a systemic review and metaregression. *Chest* 2006;129:1155-1166
9. MORGAN CL, MCEWAN P, TUKIENDORF A, ROBINSON PA, CLEMENS A, PLUMB JM: Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res* 2009;124:37-41
10. FUSTER V, RYDÉN LE, CANNOM DS et Al: ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation – Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114:700-752
11. HART RG, PEARCE LA, AGUILAR MI: Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-867
12. STROKE PREVENTION IN ATRIAL FIBRILLATION INVESTIGATORS: Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomized clinical trial. *Lancet* 1996;348:633-638
13. GULLOW AL, KOEFOED BG, PETERSEN P et Al: Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs. adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study. *Arch Intern Med* 1998;158:1513-1521
14. PENGO V, ZASSO A, BARBERO F et Al: Effectiveness of fixed minidose warfarin in the prevention of thromboembolism and vascular death in nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82:433-437
15. OLSON SB FOR THE EXECUTIVE STEERING COMMITTEE OF THE SPORTIF III INVESTIGATORS: Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:1691-1698
16. ALBERT GW, DIENER HC, FRISON L et Al FOR THE SPORTIF EXECUTIVE STEERING COMMITTEE FOR THE SPORTIF V INVESTIGATORS: Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:690-698
17. CONNOLLY S, POGUE J, HART R et Al FOR THE ACTIVE WRITING GROUP OF THE ACTIVE INVESTIGATORS: Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-1912
18. BOUSSER MG, BOUTHIER J, BULLER HR et Al FOR THE AMADEUS INVESTIGATORS: Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomized, open label, non-inferiority trial. *Lancet* 2008;371:315-321
19. CONNOLLY SJ, EZEKOWITZ MD, YUSUF S et Al FOR THE RE-LY STEERING COMMITTEE AND INVESTIGATORS: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151
20. WYSE DG, WALDO AL, DI MARCO JP et Al: Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-1833
21. DE DENUS S, SANOSKI CA, CARLSSON J et Al: Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005;165:258-262
22. HOHNLOSER SH, CRIJNS HJ, VAN EICKELS M et Al

- FOR THE ATHENA INVESTIGATORS: Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668-678
23. CONNOLLY SJ, CRIJNS HJGM, TORP-PEDERSON C et Al FOR THE ATHENA INVESTIGATORS: Analysis of stroke in ATHENA: A Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Arm Trial to Assess the Efficacy of Dronedarone 400 mg BID for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death From Any Cause in Patients With Atrial Fibrillation/Atrial Flutter. *Circulation* 2009;120:1174-1180
 24. GLOTZER TV, DAOUD EG, WYSE DG et Al: The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: The TRENDS Study. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2009;2:474-480
 25. LIP GYH, FRISON L, GRIND M ON BEHALF OF THE SPORTIF INVESTIGATORS: Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007;28:752-759
 26. WANG JG, LI Y, FRANKLIN SS, SAFAR M: Prevention of stroke and myocardial infarction by amlodipine and angiotensin receptor blockers: a quantitative overview. *Hypertension* 2007;50:181-188
 27. THEMISTOCLAKIS S, CORRADO A, MARCHLINSKI FE et Al: The risk of thromboembolism and need for oral anticoagulation after successful atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:735-743
 28. CACULEV I, WALDO AL: Do not stop the warfarin until... *J Am Coll Cardiol* 2010;55:744-746
 29. HINDRICKS G, PIORKOWSKI C, TANNER H et Al: Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation. Relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation* 2005;112:307-313
 30. SENATORE G, STABILE G, BERTAGLIA E et Al: Role of transtelephonic electrocardiographic monitoring in detecting short term arrhythmia recurrences after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:873-876
 31. SHAH AN, MITTAL S, SICHROVSKY TC et Al: Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:661-667
 32. SAWHNEY N, ANOUSHEH R, CHEN WC, NARAYAN S, FELD GK: Five-year outcomes after segmental pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2009;104:366-372

FIBRILLAZIONE ATRIALE 2010: NUOVE ACQUISIZIONI. LE NOVITÀ TERAPEUTICHE FARMACOLOGICHE E I NUOVI OUTCOME

Giovanni Luca Botto, Mario Luzi*, Giovanni Russo, Barbara Mariconti, Carlo Campana

UOS Elettrofisiologia, UO Cardiologia, Ospedale Sant'Anna, Como

*UO Cardiologia, Ospedale Le Torrette, Ancona

Introduzione

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia sostenuta di più comune riscontro nella pratica clinica ed è associata ad una rilevante quota di morbilità e mortalità costituendo un considerevole problema per il paziente e per il sistema sanitario¹.

Attualmente, più di 2 milioni di soggetti sono affetti da questa aritmia negli Stati Uniti ed approssimativamente lo stesso numero di soggetti risulta esserne portatore in Europa. In aggiunta a ciò, il carico di FA è destinato ad aumentare nel prossimo futuro quale risultato delle modificazioni demografiche, dell'incremento della vita media, dei miglioramenti terapeutici delle malattie cardiovascolari e comorbidità ad esse associate.

La prevalenza della FA è strettamente dipendente dal fattore età con frequenze <1% tra gli individui di età inferiore ai 60 anni e con frequenze >7% tra gli individui di età superiore agli 80 anni². In base agli stessi dati, si ritiene che la prevalenza di FA sarà almeno il doppio nel 2050².

La FA produce un significativo incremento della morbilità, affligge la qualità di vita (QdV) e aumenta il rischio di mortalità. Le malattie car-

diache, dovute a fattori quali l'ipertensione arteriosa, lo scompenso cardiaco e l'aterosclerosi, predispongono il paziente allo sviluppo di FA che, di conseguenza, è associata a un incremento del rischio di complicazioni cardiovascolari severe e potenzialmente fatali³. La FA può emergere nel corso dello sviluppo di un "continuum cardiovascolare", con un incremento del rischio di morte di 2 volte⁴ e un incremento del rischio di stroke di 5 volte⁵ (figura 1).

Infine, l'incremento della prevalenza della FA determina un corrispettivo aumento del consumo di risorse nei diversi sistemi sanitari. Negli ultimi due decenni, si è osservato un aumento di 2/3 degli accessi al pronto soccorso e/o dei ricoveri ospedalieri per FA in seguito all'invecchiamento della popolazione e all'aumento della prevalenza dello scompenso cardiaco o delle altre malattie cardiache croniche⁶.

La gestione clinica del paziente con FA è variabilmente complessa come conseguenza della limitazione delle terapie attualmente disponibili così come dell'eterogenea natura del paziente da trattare e del differente livello di rischio ad esso associato. Le strategie di trattamento, siano esse farmacologiche o non-far-

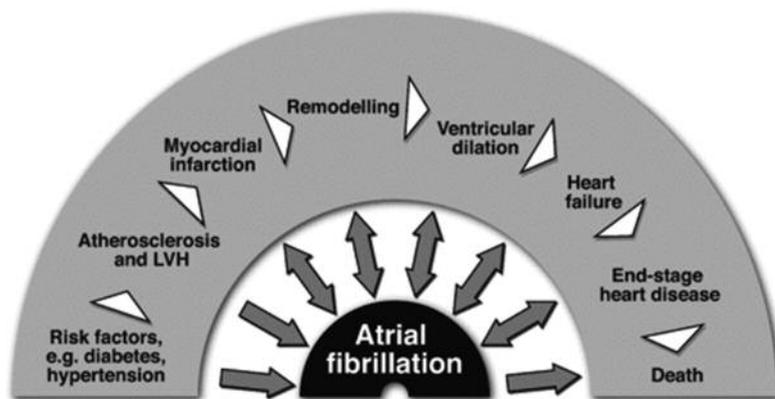


Figura 1 Il ruolo della fibrillazione atriale nell'ambito del "continuum cardiovascolare". Da Prystowsky et Al³⁴.

macologiche, possono essere complicate dalla presenza di comorbidità quali l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito o la preesistenza di altre malattie cardiovascolari quali lo scompenso cardiaco o una malattia coronarica.

Due aspetti devono essere evidenziati nella moderna gestione del paziente con FA: dapprima è necessario identificare le misure di "outcome" utili nel definire il successo della terapia; in seconda istanza, è indispensabile conoscere in quale misura e con quali limitazioni i recenti sviluppi nell'ambito della ricerca clinica siano in grado di apportare miglioramenti alle strategie terapeutiche attualmente in uso.

Scopo ideale della terapia della fibrillazione atriale

Gli scopi principali della terapia della FA sono: migliorare i sintomi e la QdV, ridurre la morbilità (stroke, scompenso cardiaco) e possibilmente ridurre, o almeno non aumentare, la mortalità.

La FA costituisce un fattore di rischio indipendente di morte ben oltre quello imposto dalla cardiopatia sottostante o dalle patologie associate, come ben identificato dal CHADS2 score⁷. Non è però ancora stato provato che l'associazione tra FA e aumentato rischio di morte abbia un'effettiva relazione di causa-effetto. In alternativa, la FA potrebbe rappresentare solamente un marchio di severità della cardiopatia sottostante o dell'invecchiamento.

Inoltre, indipendentemente dalla valutazione dei concetti sopra espressi, non è mai stato dimostrato che il ripristino del ritmo sinusale (RS) di per sé possa ridurre le conseguenze della FA^{8,9}. L'analisi post-hoc ("on-treatment") dello studio AFFIRM suggerisce che l'effettivo mantenimento del RS, piuttosto che la persistenza della FA, è associato a una migliore sopravvivenza, ma questo beneficio è probabilmente inficiato dagli effetti negativi della terapia antiaritmica utilizzata in quello studio. In questo modo potrebbe essere interpretato il risultato neutro della comparazione tra strategia di mantenimento del ritmo o di controllo della frequenza cardiaca, in termini di riduzione della mortalità¹⁰.

La FA è associata a un significativo deterioramento della QdV¹¹. Le attuali linee guida nazionali¹² e internazionali¹ raccomandano la strategia di controllo del ritmo esclusivamente

per migliorare i sintomi. Le strategie di gestione del ritmo o della frequenza si sono dimostrate entrambe in grado di migliorare la QdV nei pazienti con FA sintomatica^{13,14}. Tuttavia, non è stato possibile dimostrare una chiara associazione tra frequenza e durata degli episodi di FA e parametri di outcome clinico quali il miglioramento della QdV o la riduzione del rischio di stroke¹⁵.

Da un punto di vista puramente meccanistico, la miglior cura per la FA sarebbe la completa eradicazione dell'aritmia, ma questo concetto è fortemente limitato dalle evidenze a nostra disposizione.

Spesso non è possibile eliminare la FA: quasi la metà dei pazienti nei quali non era stata documentata alcuna ricorrenza aritmica nell'anno successivo a una procedura di ablazione delle vene polmonari hanno sofferto la recidiva entro 6 anni di follow-up¹⁶. Probabilmente l'obiettivo di abolire completamente la FA, dopo una procedura ablativa, non può essere ottenuto.

Anche se l'aritmia sembra apparentemente eradicata, può ripresentarsi a distanza di tempo in seguito alle modificazioni del substrato elettrico o anatomico, alla comparsa di nuovi triggers scatenanti e/o di fattori modulanti che contribuiscono al mantenimento della FA¹⁷. Di fatto si tratterebbe di una nuova aritmia rispetto a quella precedentemente trattata, ma con un invariato significato prognostico, se comunque nuovamente presente.

Infine, nell'era della diagnostica elettrocardiografica estremizzata (pacemaker, defibrillatori, loop-recorder impiantabili) è possibile identificare, anche frequentemente, brevi episodi di FA dei quali si conosce poco il significato prognostico¹⁸. Non sappiamo se questi brevi episodi aritmici abbiano lo stesso peso in termini di morbilità e mortalità rispetto agli episodi più prolungati, e in particolare non sappiamo se la strategia terapeutica ad essi applicabile debba essere la medesima.

Nonostante queste chiare limitazioni, la maggioranza degli studi sulla FA, a parte quelli che hanno focalizzato l'interesse sulla prevenzione dello stroke, hanno identificato gli outcome elettrocardiografici (ECGrafici) quali end-point importanti per la ricerca (misura del tempo alla prima ricorrenza, numero delle recidive in un certo ambito temporale, valutazione solo delle ricorrenze sintomatiche ecc.)¹⁹.

Questi end-point ECGrafici sono facilmente identificabili e quantificabili, ma sottovalutano totalmente l'aspetto legato ai sintomi e alla QdV, alla morbilità e soprattutto alla mortalità dipendente dall'aritmia. In altre parole, questo tipo di end-point rappresenta un surrogato della condizione clinica del paziente e non sono in grado di fornire di questa un'adeguata rappresentazione.

È ragionevole affermare che il paziente in FA si preoccupa più dei sintomi, della QdV e delle morbilità associate all'aritmia, che dello stato del suo ritmo.

La misura della severità dei sintomi associati alla FA è correlata alle componenti fisiche ed emozionali della QdV, al generale benessere e al consumo di risorse sanitarie¹⁵, il che significa che una peggiore sintomatologia si traduce in una peggiore QdV e in un incremento della morbilità. Tuttavia, tutto quanto sopra riportato è scarsamente correlato con la frequenza e la durata degli episodi di FA, inducendo a ritenere che il burden di FA non è il maggior determinante dello stato di benessere del paziente. D'altra parte, è stato ampiamente dimostrato come il trattamento dell'aritmia, sia esso farmacologico o non-farmacologico²⁰⁻²², sia in grado di produrre un miglioramento della QdV e del benessere generale del paziente.

Quindi, invece di focalizzare l'attenzione esclusivamente sui risultati ECGrafici dei possibili trattamenti, siano essi di controllo del ritmo o della frequenza, sembrerebbe opportuno focalizzare maggiormente l'attenzione sulla QdV e sulle morbilità in una sorta di strategia di "controllo dei sintomi". Queste due componenti sono tra esse in relazione, talvolta in parziale sovrapposizione, ma non sono identiche. Si deve continuare a trattare la FA, ma l'indice di successo o fallimento non deve esclusivamente essere rappresentato dal risultato ECGrafico della strategia applicata, ma piuttosto dal controllo dei sintomi e dall'ottenimento di adeguati livelli di QdV del paziente.

Nuovi farmaci antiaritmici

Almeno due differenti nuove categorie di farmaci antiaritmici sono in procinto di essere immesse sul mercato. La prima di queste riguarda un nuovo concetto per la terapia antiaritmica rappresentato dalla selettività per i

canali atriali del potassio, evitando gli effetti indesiderati sulla ripolarizzazione ventricolare che possono favorire le tachicardie ventricolari da torsioni di punta. Il vernakalant, farmaco antiaritmico di classe III e bloccante selettivo delle correnti I_{Kur} – correnti ripolarizzanti maggiori espresse esclusivamente nell'atrio – è il preparato più avanzato nell'ambito della ricerca clinica, tra i diversi antiaritmici appartenenti a questa classe. Per ora sono a disposizione solo studi di fase III che hanno utilizzato la formulazione endovenosa nella conversione della FA a RS^{23,24}. Per questa ragione non ne discuteremo nella presente trattazione.

La seconda categoria di farmaci antiaritmici è rappresentata dai cosiddetti bloccanti multi-canale, che sono sostanze in grado di interagire con molteplici correnti ioniche.

Il capostipite di questa nuova categoria è rappresentato dal dronedarone, un derivato non-iodato dell'amiodarone, già approvato dalla US Food and Drug Administration per l'utilizzo nel mercato nord-americano. Come il suo precursore, ha effetti su molteplici canali ionici e recettori ed è stato sviluppato principalmente per il trattamento della FA²⁵. L'assenza di iodio nella molecola evita gli effetti collaterali a carico della tiroide e soprattutto evita la tossicità polmonare, che più di altro limita l'utilizzo dell'amiodarone nella pratica clinica.

Il dronedarone racchiude in sé nuovi concetti di utilizzo essendo, primo fra tutti, utile per la strategia di controllo della frequenza e del ritmo, ed essendo stato impiegato in studi che hanno utilizzato end-point prioritari per la valutazione della terapia della FA.

La dose giornaliera utilizzata nella prevenzione delle recidive di fibrillazione atriale è di 800 mg²⁶.

L'efficacia del dronedarone è stata inizialmente testata in due studi gemelli (EURIDIS e ADONIS) che hanno incluso complessivamente 1.237 pazienti²⁷. Il dronedarone ha ridotto, rispetto al placebo, il tempo alla prima ricorrenza di fibrillazione atriale e la frequenza ventricolare media durante gli accessi aritmici, con un effetto non più che moderato nel mantenimento del RS (25% di riduzione delle recidive rispetto al placebo) e, invece, piuttosto buono nel controllo della frequenza (riduzione di 10-15 bpm). Questo genere di end-point erano allora comune-

mente usati nella valutazione di efficacia di una terapia antiaritmica ma, come abbiamo visto nel precedente paragrafo, di significato quantomeno discutibile. È molto importante sottolineare come l'incidenza di effetti collaterali cardiaci o extracardiaci non sia stata significativamente differente rispetto al placebo.

In contrasto con gli studi EURIDIS/ADONIS, nello studio ATHENA, nel quale erano stati inclusi 4.628 pazienti anziani (età media 72 anni) con fibrillazione atriale parossistica o persistente – associata ad almeno un fattore di rischio cardiovascolare – senza scompenso cardiaco severo, il dronedarone ha dimostrato di ridurre rispetto al placebo un end-point primario combinato di mortalità e morbilità²⁸.

Durante un follow-up medio di 21 mesi, il dronedarone ha significativamente ridotto l'end-point primario del 24% (31,9% nel

gruppo dronedarone vs 39,4% nel gruppo placebo; $p < 0.001$) (figura 2).

La differenza era prevalentemente dovuta a una riduzione delle ospedalizzazioni per FA.

Tra i numerosi end-point secondari, è stata evidenziata una riduzione statisticamente significativa della morte aritmica (hazard ratio 0,55; $p = 0,01$) senza determinare un incremento della mortalità totale. Inoltre, in un'analisi post-hoc dello stesso studio, il trattamento con dronedarone si è dimostrato associato a una significativa riduzione del rischio di stroke del 34%, un beneficio evidente anche nei pazienti già trattati con terapia antitrombotica, ma che non può essere completamente attribuito alla riduzione della quota di FA dal momento che lo stesso trend è stato osservato anche nei pazienti con FA permanente²⁹ (figura 3).

Nello studio DYONISOS, uno studio di confronto diretto con l'amiodarone, il dronedarone

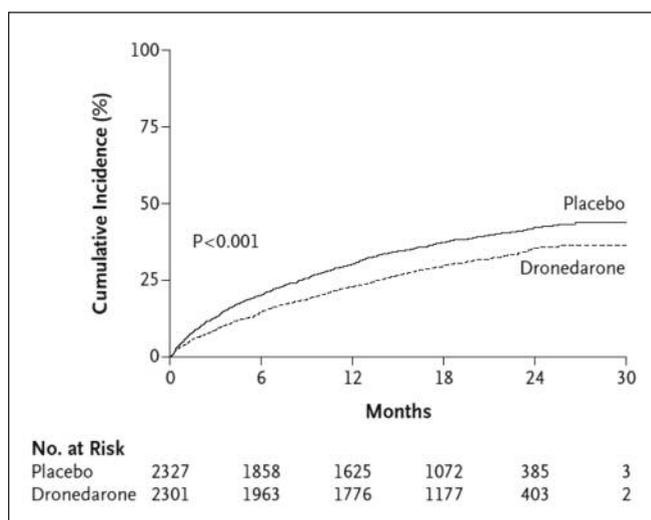


Figura 2 Incidenza cumulativa dell'end-point primario (prima ospedalizzazione per eventi cardiovascolari o mortalità per tutte le cause) nello studio ATHENA. Da Hohnloser SH et Al²⁸.

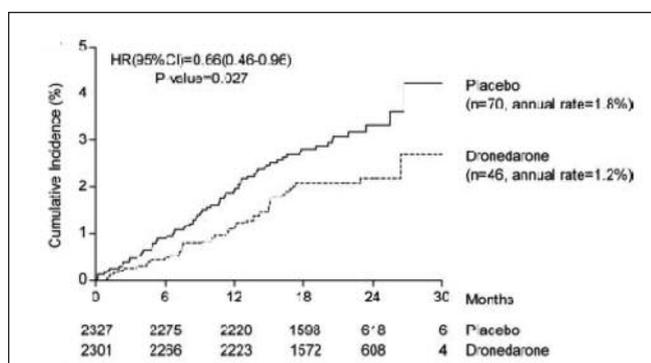


Figura 3 Incidenza cumulativa dell'end-point primario (rischio di stroke). Da Connolly SJ et Al²⁹.

darone si è dimostrato meno efficace nella prevenzione delle recidive aritmiche, ma ha mostrato un miglior profilo di sicurezza e tollerabilità³⁰. Le recidive di FA post-cardioversione (end-point primario di efficacia dello studio) avvenivano nel 36% dei pazienti con dronedarone versus il 24% dei pazienti con amiodarone, ma questi ultimi presentavano un incremento del 20% degli end-point predefiniti di sicurezza (107 pazienti versus 83 pazienti) e mostravano un trend verso una maggior frequenza di interruzione del trattamento a causa degli effetti collaterali (34 versus 26 pazienti).

In questa serie di studi a medio-lungo termine, il dronedarone non ha mostrato effetti collaterali polmonari o tiroidei, confermando i presupposti teorici derivati dalla modificazione della molecola dell'amiodarone. L'effetto collaterale più significativo dal punto di vista clinico è rappresentato dalla bradicardia, significativamente più frequente nei pazienti trattati rispetto al placebo, potenzialmente limitante l'utilizzo del dronedarone nei soggetti con bradicardia di base.

Il dronedarone riduce significativamente l'escrezione renale della creatinina di circa il 18% per un meccanismo di parziale inibizione del trasporto tubulare dei cationi urinari, determinando il conseguente aumento del livello di creatinina ematica³¹. Questo è in effetti il più rilevante appunto nei confronti del dronedarone, costituendo un rischio potenziale, in particolare nei pazienti con scompenso acuto o cronico severo.

Lo studio ANDROMEDA ha valutato l'effetto del dronedarone nei pazienti con o senza FA, ma con severa compromissione della funzione sistolica ventricolare sinistra, che avevano avuto una recente instabilizzazione del quadro clinico al momento della randomizzazione. Lo studio è stato prematuramente interrotto per un eccesso di mortalità nel gruppo in trattamento attivo³².

D'altra parte, 209 pazienti inclusi nello studio ATHENA avevano avuto una storia di scompenso cardiaco medio-avanzato (classe funzionale NYHA II-III) e una frazione di eiezione del ventricolo sinistro < 40%, e un'analisi di sottogruppo non ha evidenziato un incre-

mento di mortalità in questi soggetti sottoposti a terapia con dronedarone³³.

La maggior differenza tra i pazienti inclusi negli studi ATHENA e ANDROMEDA riguarda la presenza di uno scompenso acuto o subacuto in questi ultimi.

Il dronedarone può essere poco sicuro in alcuni pazienti con storia di scompenso cardiaco. Per questa ragione il farmaco dovrebbe essere controindicato nello scompenso cardiaco sistolico con frazione di eiezione del VS < 35% e classe funzionale NYHA III-IV³⁴.

Conclusioni

Per affrontare in maniera ideale il problema generato dal continuo incremento del carico clinico della FA nei decenni a venire, è necessario affrontare tutte le varie componenti della catena assistenziale, dalla precoce individuazione del paziente affetto alla gestione completa del trattamento attraverso un'attenta osservazione della progressione clinica della malattia³⁵. Lo scopo principale dovrebbe essere quello di migliorare soprattutto la qualità della vita senza dimenticare il potenziale rischio di una riduzione dell'aspettativa di vita.

I farmaci antiaritmici attualmente disponibili sul mercato sono utili per il trattamento della FA ma hanno un profilo di sicurezza che ne limita l'utilizzo in molti sottogruppi di pazienti. Un nuovo farmaco antiaritmico dovrebbe essere in grado di dimostrarsi prima di tutto sicuro negli studi randomizzati e controllati. Questi ultimi dovrebbero includere tra gli end-point clinicamente rilevanti la riduzione della frequenza degli eventi cardiovascolari, della mortalità e in ultima analisi anche dei costi sanitari. I nuovi farmaci in corso di sviluppo e in particolare il dronedarone sembrano soddisfare, almeno in parte, queste aspettative.

Riteniamo però ancora indispensabile la creazione di registri di adeguata numerosità, che raccolgano l'esperienza clinica sui pazienti comuni, notoriamente diversi dai pazienti inclusi negli studi, con lo scopo di definire compiutamente la sicurezza di ogni nuovo farmaco proposto sul mercato.

BIBLIOGRAFIA

1. FUSTER V, RYDEN LE, CANNOM DS et Al: ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114:e257-e354
2. GO AS, HYLEK EM, PHILLIPS KA et Al: Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk factors in Atrial fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370-2375
3. SAVELIEVA I, CAMM AJ: Clinical trends in atrial fibrillation at the turn of the millenium. *J Intern Med* 2001;250:369-372
4. BENJAMIN EJ, WOLF PA, D'AGOSTINO RB, SILBERSHATZ H, KANNEL WB, LEVY D: Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-952
5. WOLF PA, ABBOTT RB, KANNEL WB: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke. The Framingham Heart Study. *Stroke* 1991;22:983-988
6. WATTIGNEY WA, MENSAB GA, CROFT JB: Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: Implications for primary prevention. *Circulation* 2003;108:711-716
7. CRANDALL MA, HORNE BD, DAY JD et Al: Atrial fibrillation significantly increases total mortality and stroke risk beyond that conveyed by the CHADS2 risk factors. *PACE* 2009;32:981-986
8. WYSE DG, WALDO AL, DiMARCO JP et Al: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation, *N Engl J Med* 2002;347:1825-1833
9. ROY D, TALAJIC M, NATTEL S et Al: Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667-2677
10. CORLEY SD, EPSTEIN AE, DiMARCO JP et Al: Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004;109:1509-1513
11. THRALL G, LANE D, CARROLL D, LIP GY: Quality of life in patients with atrial fibrillation: A systematic review. *Am J Med* 2006;119:448.e1-e19
12. DISERTORI M, ALBONI P, BOTTO GL et Al: Linee guida AIAC 2006 sul trattamento della fibrillazione atriale. *G Ital Aritmol Cardiostim* 2006;9:1-71
13. DORIAN P, PAQUETTE M, NEWMAN D, GREEN M, CONNOLLY SJ, TALAJIC M, ROY D: Quality of life improves with treatment in the Canadian Trial of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2002;143:984-990
14. HOHNLOSER SH, KUCK KH, LILIENTHAL J: Rhythm or rate control in atrial fibrillation-Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;356:1789-1794
15. DORIAN P, GUERRA PG, KERR CR et Al: Validation of a new simple scale to measure symptoms in atrial fibrillation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2009;2:218-224
16. BERTAGLIA E, TONDO C, DE SIMONE A et Al: Does catheter ablation cure atrial fibrillation? Single-procedure outcome of drug-refractory atrial fibrillation: A 6-year multicentre experience. *Europace* 2010;12:181-187
17. NATTEL S, SHIROSHITA-TAKESHITA A, BRUNDEL BJ et Al: Mechanisms of atrial fibrillation: lessons from animal models. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;48:9-28
18. BOTTO GL, PADELETTI L, SANTINI M et Al: Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring. Crucial implication for the risk of thromboembolic events. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:241-248
19. KIRCCHOF P, AURICCHIO A, BAX J et Al: Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J* 2007;28:2803-2817
20. JAIS P, CAUCHEMEZ B, MACLE L et Al: Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: The A4 study. *Circulation* 2008;118:2498-2505
21. ATWOOD JE, MYERS JN, TANG XC, REDA DJ, SINGH SN, SINGH BN: Exercise capacity in atrial fibrillation: A substudy of the Sotalol-amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T). *Am Heart J* 2007;153:566-572
22. LIM KT, DAVIS MJ, POWELL A et Al: Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: Long-term outcome of AIRCRAFT trial. *Europace* 2007;9:498-505
23. ROY D, PRATT CM, TORP-PEDERSEN C et Al: Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: A phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2008;117:1518-1525
24. KOWEY PR, DORIAN P, MITCHELL LB et Al: Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:652-659
25. PATEL C, YAN GX, KOWEY P: Dronedarone. *Circulation* 2009;120:636-644

26. TOUBOUL P, BRUGADA J, CAPUCCI A, CRIJNS HJ, EDVARSONN N, HOHNLOSER SH. Dronedaronone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J* 2003;24:1481-1487
27. SINGH BN, CONNOLLY SJ, CRIJNS HJ et Al: Dronedaronone for maintainance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007; 357:978-999
28. HOHNLOSER SH, CRIJNS HJ, EICKELS M et Al: Effect of dronedaronone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 678-688
29. CONNOLLY SJ, CRIJNS HJ, TORP-PEDERSEN C et Al: Analisis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to asses the efficacy of Dronedaronone 400 mg BID for the prevention of cardiovascular hospitalization or death for any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. *Circulation* 2009;120:1174-1180
30. LE HEUZEY JY, DE FERRARI GM, RADZIK D, SANTINI M, ZHU J, DAVY JM: A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedaronone versus amiodaronone in patients with persistent atrial fibrillation: the dionysos study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010 Apr 6. [Epub ahead of print]
31. TSCHUPPERT Y, BUCLIN T, ROTHUIZEN LE et Al: Effect of Dronedaronone on renal function in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:785-791
32. KOBER L, TORP-PEDERSEN C, McMURRAY JJ et Al: Increased mortality after dronedaronone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358: 2678-2687
33. HOHNLOSER SH, CRIJNS HJGM, VAN EICKELS M et Al: Dronedaronone in patients with congestive heart failure: insight from ATHENA. *Eur Heart J* 2010;31:1717-1721
34. PRYSTOWSKY EN, CAMM J, LIP GYH et Al: The impact of emerging clinical data on treatment strategies for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010 Apr 8. [Epub ahead of print]
35. COSIO FG, ALIOT E, BOTTO GL et Al: Delayed rhythm control of atrial fibrillation maybe a cause of failure to prevent recurrences: reason for change to active antiarrhythmic treatment at the time of the first detected episode. *Europace* 2008;10:21-77

L'INTERAZIONE TRA INSUFFICIENZA CARDIACA E FA

Manlio Cipriani, Rosanna Lauciello, Claudia Vittori, Francesca Macera, Alessandro Verde, Enrico Ammirati, Andrea Garascia, Fabrizio Oliva, Maria Frigerio

Cardiologia 2° – Insufficienza Cardiaca e Trapianto, Dipartimento Cardiovascolare “A. De Gasperis”, Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca’ Granda-Milano

L'interesse e la rilevanza dell'interazione tra insufficienza cardiaca (IC) e fibrillazione atriale (FA) è da ascrivere al carattere epidemico che ciascuna di tali patologie ha assunto nell'ambito della medicina cardiovascolare degli ultimi decenni¹ e la cui prevalenza è in aumento². Solo negli Stati Uniti 5 milioni di persone sono affette da insufficienza cardiaca che rappresenta, ad oggi, la diagnosi di dimissione più frequente, con un conseguente notevole impatto sulla spesa sanitaria². Per quanto riguarda la fibrillazione atriale è noto come essa rappresenti la più comune aritmia riscontrabile nella pratica clinica e sia responsabile di circa un terzo delle ospedalizzazioni per disturbi del ritmo³. Negli ultimi 20 anni le ospedalizzazioni per FA sono aumentate del 66% e l'incidenza dell'aritmia tra il 1980 ed il 2000 è aumentata del 12.6%. È stato valutato che da oggi al 2050 la prevalenza di questa aritmia aumenterà ancora di 2.5 volte⁴.

Tali patologie, che già singolarmente sono marker di aumentata mortalità, spesso coesistono^{5,6}. Nello studio Framingham è stata osservata, nella popolazione di età ≥ 50 anni, un'incidenza di IC nei pazienti in FA di 33 per 1.000 pazienti-anno, ed un'incidenza di FA in pazienti con IC di 54 per 1.000 pazienti-anno⁷. Dati europei provenienti dalla Euro Heart Survey⁸ indicano che l'IC è presente nel 34% dei pazienti in FA e che la FA è presente nel 42% dei pazienti con IC.

Esiste una relazione causativa molto stretta tra le due malattie: riconoscono infatti i medesimi fattori di rischio quali età, ipertensione arteriosa, diabete mellito, obesità, malattia coronarica e valvulopatie, e questi ultimi, come noto, si associano ad alterazioni cellulari ed extracellulari miocardiche, alterazioni elettrofisiologiche e neuroormonali che predispongono sia allo sviluppo dell'IC che all'insorgenza e al mantenimento della FA². Tuttavia il legame

tra le due patologie è più complesso e non si limita alla sola condivisione dei fattori di rischio, ma si caratterizza per una stretta reciprocità in cui alterazioni dovute all'IC possono indurre e favorire l'insorgenza di FA che a sua volta può essere causa di scompenso (vedi tachicardiomiopatie) o comunque fattore precipitante un episodio acuto di scompenso⁹. L'aumento della attività nervosa simpatica così come l'attivazione del sistema renina-angiotensina che si verifica in corso di IC sono responsabili della fibrosi atriale e contribuiscono al “remodeling” atriale, substrato ideale per la propagazione delle onde elettriche di rientro¹⁰. L'IC determina inoltre l'aumento delle pressioni di riempimento, la disregolazione del calcio intracellulare favorendo lo stretching atriale che porta all'attivazione di correnti ioniche, con conseguente aumento della dispersione della refrattarietà e alterazioni nelle proprietà di conduzione facilitando l'insorgenza della FA e il suo mantenimento¹¹.

D'altro canto la FA può facilitare lo sviluppo o la progressione dell'insufficienza cardiaca in vari modi. L'aumento della frequenza a riposo e l'esagerata risposta all'esercizio esitano in una riduzione del tempo di riempimento con una conseguente riduzione della portata cardiaca. Ciò è ulteriormente aggravato dall'irregolarità della risposta ventricolare. La perdita dell'effettiva contrazione atriale contribuisce, poi, alla disfunzione diastolica¹². La FA è, inoltre, la causa più comune di tachicardiomiopatia, il cui meccanismo fisiopatologico non è del tutto chiarito; studi sperimentali condotti su animali indicano che la stimolazione ventricolare rapida e persistente provoca una deplezione delle riserve di energia intracellulari dei miociti, un'alterazione del sistema di regolazione del calcio con conseguente alterazione della contrattilità¹³ (figura 1).

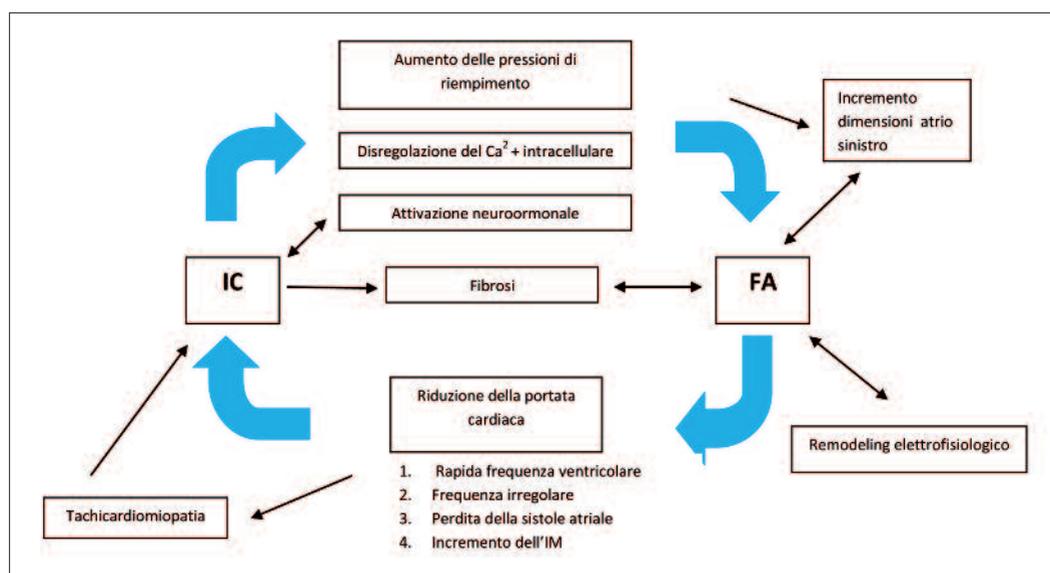


Figura 1 Circolo vizioso della interrelazione fisiopatologica tra IC ed FA.

Prognosi

Per quanto concerne il peso della FA nel determinare la prognosi dei pazienti con IC il dibattito è ancora aperto e piuttosto vivace. Ci si chiede se la FA sia un fattore di rischio indipendente oppure rappresenti solo un marcatore del grado di severità dell'IC. I dati presenti in letteratura sono contrastanti. Da alcuni studi infatti emerge un impatto indipendente della FA sulla mortalità nella IC, mentre in altri tale dato viene smentito.

Nei Trials V-HeFT I e II¹⁴ e PRIME II¹⁵ un'analisi multivariata mostra uno scarso impatto della FA sulla sopravvivenza; così come la FA non era associata agli end-point combinati di morte-trapianto-impianto di L-VAD in uno studio condotto in pazienti con IC avanzata¹⁶.

Mentre i dati del registro SOLVD¹⁷ hanno evidenziato un significativo aumentato rischio di mortalità nel gruppo FA rispetto a quello in ritmo sinusale (odds ratio 1.81; $p < 0.0001$).

Un'analisi retrospettiva dello studio COMET¹⁸, che includeva 3.029 pazienti con frazione d'eiezione $<$ del 35% e trattati con beta-bloccante per un periodo di 58 mesi, ha evidenziato come la presenza di FA all'arruolamento nello studio aumentava il rischio di morte ed ospedalizzazione per scompenso cardiaco rispetto ai pazienti in RS; ma all'analisi

multivariata, inserendo altri forti predittori prognostici come età, sesso, funzione renale e classe funzionale NYHA, la FA non risultava un predittore indipendente di mortalità (RR 1.069; $p = 0.3811$).

I dati dello studio TRACE¹⁹ dimostrano un significativo aumento della mortalità in tutti i sottogruppi in FA eccetto che in quelli con severa compromissione della funzione ventricolare sinistra ($FE < 25\%$). I dati di questo studio suggeriscono che la FA rappresenta un marker prognostico negativo ma il suo effetto indipendente sulla mortalità appare inversamente proporzionale alla severità dell'IC. Nei pazienti in classe NYHA III avanzata e IV la presenza di FA sembrerebbe pesare meno in termini prognostici, dato questo che andrà tenuto presente nelle scelte terapeutiche. Altro dato, poi, da considerare è che l'IC è una sindrome caratterizzata da un fenotipo a frazione d'eiezione ridotta e un fenotipo a frazione d'eiezione conservata; l'impatto della FA in questi due differenti gruppi di pazienti è diverso. Un'analisi dello studio CHARM²⁰, che includeva 7.599 pz con IC cronica sintomatica ed ampio range di frazione d'eiezione, mostra come il sottogruppo di paziente in FA (1.148, pari al 15%) abbia un aumentato rischio di mortalità; tuttavia nei pazienti con frazione d'eiezione conservata la FA rappresenta un rischio maggiore di mortalità per tutte le cause (hazard ratio 1.80; $p < 0.001$) rispetto a quelli con frazione d'eiezione ridotta (HR 1.38; $p > 0.001$).

Infine un valore prognostico diverso dalla FA cronica è la comparsa di un nuovo episodio di FA nei pazienti con IC²¹. La comparsa dell'aritmia rappresenta un marcatore di progressione dell'IC indicando un deterioramento clinico ed emodinamico, rappresentando pertanto un marcatore prognostico indipendente negativo²². Su questo dato pesano verosimilmente sia l'effetto negativo della terapia antiaritmica che sembrerebbe essere maggiore nelle fasi iniziali di somministrazione, sia la difficoltà iniziale del miocardio ad adeguarsi alla nuova richiesta energetica legata all'improvviso aumento della frequenza cardiaca a riposo e da sforzo, e infine gli effetti della terapia anticoagulante orale che, nei pazienti più anziani, rappresenta un rischio, soprattutto all'inizio del trattamento, per la facile possibilità di un sopra- o sotto-dosaggio²³.

Considerazioni terapeutiche

I principali obiettivi perseguiti nel trattamento della fibrillazione atriale sono: la prevenzione della tromboembolia, il controllo della frequenza e il ripristino del ritmo sinusale.

1. **prevenzione dello stroke:** nei pazienti con FA e IC e/o altri fattori di rischio per stroke (ipertensione, età > 75 anni, diabete mellito, pregressa ischemia cerebrale) il rischio di stroke è più alto del rischio di sanguinamento²⁴, pertanto la terapia anticoagulante, se non controindicata, è raccomandata in tutti i pazienti con FA ed IC²⁵.

2. **controllo della frequenza:** il controllo della frequenza è importante nella IC per minimizzare gli effetti negativi emodinamici in acuto e per prevenire lo sviluppo della tachicardiomiopatia. L'obiettivo è il mantenimento di una frequenza compresa tra 60 e 80 bpm a riposo e tra 90 e 115 bpm durante uno sforzo moderato, anche se tali riferimenti andrebbero modificati in base all'età del paziente²⁵. Il perseguimento di questo obiettivo si può avvalere di una strategia farmacologica o non farmacologica: A) *Approccio farmacologico:* i beta-bloccanti sono sicuramente efficaci nel controllo della frequenza, ed avendo dimostrato di ridurre la mortalità nella IC, sono indicati in tutti i pazienti con IC stabile^{25,26}. La digitale è utile per il controllo della frequenza nella FA associata ad IC solo in condizioni di riposo²⁷, a

causa della sua scarsa efficacia quando vi sia un'accentuata attivazione del simpatico. L'associazione tra digitale e beta-bloccante può ridurre i sintomi, migliorare la funzione ventricolare e portare ad un controllo ottimale della FC²⁸. B) *Ablazione della giunzione atrio-ventricolare e pacing permanente:* tale procedura è indicata in pazienti con FA sintomatica ad elevata risposta ventricolare refrattaria alla terapia farmacologica²⁵. Tale approccio è in grado di migliorare la funzione ventricolare sinistra, la durata dell'esercizio fisico e la qualità della vita²⁹. Va tenuto presente che la stimolazione ventricolare destra può causare dissincronia, peggiorare l'insufficienza mitralica e deteriorare la funzione ventricolare sinistra con totale perdita del beneficio. Pertanto nei pazienti con FE < 35% è indicato un pacing di tipo biventricolare³⁰.

3. **Controllo del ritmo:** l'attuale armamentario *farmacologico* per il controllo del ritmo nei pazienti in FA è abbastanza ricco, tuttavia nei pazienti con IC le opzioni farmacologiche sono più ristrette, a causa della maggior suscettibilità che essi hanno agli effetti avversi dei farmaci antiaritmici. Pietra miliare del trattamento della FA nella IC è sicuramente l'amiodarone³¹, che vanta dati di sicurezza ed efficacia³². Nello studio CHF-STAT³³ l'amiodarone non aumentava la mortalità e poteva essere iniziato in sicurezza anche in pazienti non ospedalizzati. La dofetilide, antiaritmico di classe III, si è dimostrata efficace nel ripristinare e mantenere il ritmo sinusale nei pazienti con FA (studio DIAMOND)³⁴ anche nel gruppo con IC (DIAMOND-CHF)³⁵, facendo registrare una riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. Tuttavia, essendo in grado di indurre torsioni di punta, occorse nel 3,3% dei pazienti dello studio DIAMOND-CHF entro i primi tre giorni di somministrazione del farmaco, l'inizio del trattamento deve avvenire in ospedale sotto stretto monitoraggio. Ad oggi non esiste nessuno studio testa-a-testa che confronti l'amiodarone con la dofetilide nel trattamento della FA nella IC. *Approccio non farmacologico:* nonostante i buoni risultati riportati in letteratura sulla efficacia della ablazione transcaterete³⁶ nell'ottenere e mantenere il ritmo sinusale, questo successo non può essere esteso ai soggetti con IC; pertanto tale procedura è attualmente indicata in soggetti sintomatici dopo fal-

limento della terapia farmacologica²⁵. L'approccio ablativo chirurgico (tecnica di Maze) può essere indicato in soggetti che debbano essere sottoposti ad altra procedura cardiocirurgica, ad esempio di rivascularizzazione miocardica o correzione di vizio valvolare²⁵.

È evidente, quindi, che le opzioni di trattamento della FA in pazienti con IC siano oggi plurime³⁷, tuttavia resta aperta la questione che più in generale riguarda tutti i pazienti con FA, se sia meglio perseguire una strategia di controllo del ritmo o di semplice controllo della frequenza. Negli ultimi anni sono stati numerosi gli studi apparsi in letteratura (PIAF³⁸, RACE³⁹, STAF⁴⁰, AFFIRM⁴¹, HOT CAFE'⁴², AF-CHF⁴³ e CAFE' II⁴⁴) che hanno affrontato tale controversia, ed il verdetto è sembrato, in ultima analisi, unanime: nessuna delle due strategie si è mostrata superiore all'altra (tabella I).

Lo studio AFFIRM⁴¹, che è quello che ha reclutato il numero maggiore di pazienti (4.060 pazienti di età > 65 anni o di età inferiore ma ad alto rischio per ictus o morte) ha confronta-

to in termini di mortalità e morbidità le due opposte strategie in pazienti con FA. Non è stata evidenziata una significatività statistica in termini di mortalità tra i due gruppi (hazard ratio 1.15, $p = 0.08$), mentre è chiaramente apparsa differente la percentuale di pazienti che hanno richiesto una ospedalizzazione (80% nel gruppo controllo del ritmo contro il 73% nel gruppo controllo della frequenza cardiaca, $p < 0.001$). Lo studio presenta alcuni limiti metodologici relativi alla selezione dei pazienti (esclusione dei pazienti con sintomatologia frequente e grave e di pazienti giovani senza fattori di rischio per ictus), all'elevato numero di pazienti del gruppo controllo della frequenza con riscontro ai controlli di RS ed all'alta incidenza di crossover tra i due gruppi. Questi limiti dello studio fanno considerare i risultati non così conclusivi da poter estrapolare una strategia vincente da applicare a tutti i pazienti con FA, come noto assai eterogenei sia per caratteristiche cliniche sia prognostiche. Per quanto riguarda poi i pazienti con IC, solo il 26% dell'intera popolazione in studio ne era

Tabella I Studi randomizzati di confronto tra strategie di controllo del ritmo vs controllo della frequenza

Studio	N. pazienti	Funzione ventr. sn	Mortalità	Confronto tra gli outcome delle due strategie (controllo del ritmo vs controllo della frequenza)			
				Classe NYHA	Tolleranza all'esercizio	Qualità della vita	Effetti avversi dei farmaci
PIAF	252	Migliori risultati nel gruppo controllo ritmo	Non differenze	Migliori risultati nel gruppo controllo frequenza
AFFIRM	4.060	FE 55% ± 14%	Non differenze	Non differenze	Migliori risultati nel gruppo controllo frequenza
RACE	522	FS 30% ± 10%	Non differenze	Migliori risultati nel gruppo controllo frequenza
STAF	200	FE < 45%	Non differenze	Non differenze
HOT CAFE'	205	FS 30% ± 7%	Non differenze	Non differenze	Migliori risultati nel gruppo controllo ritmo
AF-CHF	1.376	FE 27% ± 6%	Non differenze
CAFE' II	61	FE < 55%	Non differenze	Non differenze	Migliori risultati nel gruppo controllo ritmo

affetto. Lo studio AF-CHF⁴³ si prefiggeva di affrontare l'annosa questione del "rate control vs rhythm control" proprio nella IC. Sono stati arruolati 1.367 pazienti con FE < 35%, NYHA II-IV, storia di FA e randomizzanti a controllo del ritmo (CVE + amiodarone o sotalolo o dofetilide) o controllo della frequenza (beta-bloccanti + digitale). I risultati hanno confermato quanto riportato in precedenza in altri studi: non hanno mostrato differenze significative in termini di mortalità per cause cardiovascolari tra i due gruppi; non significativa è risultata anche la differenza negli outcome secondari, inclusa la morte per ogni causa e il peggioramento della IC.

Tali risultati potrebbero sembrare in qualche modo paradossali e non coerenti con le considerazioni fisiopatologiche fatte in precedenza: ci si aspetterebbe che il ripristino del ritmo sinusale sia vantaggioso poiché in grado di migliorare la performance emodinamica, ripristinare la funzione contrattile atriale con conseguente miglioramento del riempimento ventricolare sinistro, ridurre il rischio cardioembolico, prevenire la tachicardiomiopatia, migliorare lo stato funzionale e la qualità della vita. Tuttavia, a proposito della paradossale assenza di differenze significative in termini di mortalità tra le due strategie si possono fare alcune considerazioni⁴⁵:

1. le strategie di controllo del ritmo utilizzate nell'AF-CHF come anche negli altri studi non hanno garantito il mantenimento del ritmo sinusale e, inoltre, non tutti i pazienti del gruppo di controllo della frequenza avevano una FA persistente;
2. come descritto degli investigatori dell'AF-CHF, la FA può essere un marker di prognosi in cui il problema primario è la scadente funzione ventricolare, l'attivazione neuro-ormonale, o l'infiammazione, con un effetto non indipendente della FA sugli outcome.
3. la tossicità dei farmaci antiaritmici può contribuire a ridurre il beneficio legato al ripristino del ritmo sinusale ed essere tale da richiedere la sospensione del farmaco stesso; basti considerare che l'amiodarone, il farmaco attualmente raccomandato per il ripristino e il mantenimento del ritmo sinusale nella IC, viene sospeso nel corso del primo anno di trattamento nel 13-18% dei casi a cau-

sa della sua tossicità⁴⁶. Da qui l'esigenza di reperire nuovi farmaci antiaritmici.

Il dronedarone⁴⁷, che al pari dell'amiodarone è un antiaritmico di classe III bloccante multi-canale (canali del potassio, canali rapidi del sodio, canali del calcio) e antagonista beta-adrenergico, condivide con esso parte della sua struttura molecolare, essendo privo delle due molecole di iodio sul gruppo benzoile, è stato disegnato proprio per mantenere l'efficacia antiaritmica dell'amiodarone ma senza portarsi dietro la sua tossicità⁴⁸. Esso, infatti rispetto all'amiodarone ha una minor emivita, non è lipofilo, non interferisce con l'attività tiroidea, ha un minor effetto bradicardizzante e un minor effetto pro-aritmico (allungamento del QT e torsioni di punta)⁴⁹. Due ampi studi randomizzati controllati vs placebo hanno dimostrato l'efficacia del farmaco nel controllo del ritmo⁵⁰. Dati molto interessanti sono poi arrivati dallo studio ATHENA⁵¹ (randomizzato in doppio cieco, dronedarone 400 mg bid vs placebo), che ha arruolato 4.628 pazienti in FA/Flutter con almeno un fattore di rischio cardiovascolare (età > 75 anni, ipertensione, diabete, pregresso stroke, dilatazione atriale sinistra, FE < 40%), ed ha mostrato una significativa riduzione dell'incidenza di ospedalizzazioni e della mortalità per cause cardiovascolari⁵², ed una riduzione degli stroke⁵³ nel gruppo di pazienti che assumevano dronedarone. Mentre lo studio ANDROMEDA, che voleva testare l'efficacia e la sicurezza del dronedarone nei pazienti con IC in classe IV o in classe III ma instabili, è stato interrotto precocemente per un eccesso di mortalità per cause vascolari o peggioramento della IC nel gruppo che assumeva il farmaco rispetto al gruppo placebo di controllo⁵⁴. Le ragioni di tali risultati non sono del tutto chiarite ma alcune ipotesi sono state avanzate. Ad esempio, un dato da non sottovalutare è l'incremento della creatinina dovuto al blocco selettivo a livello tubulare del canale di trasporto dei cationi, che quindi determina una ridotta escrezione di creatinina senza un reale deterioramento della funzione renale⁵⁵; ciò può aver indotto la sospensione nei pazienti in trattamento con dronedarone dei farmaci attivi sul sistema renina angiotensina il cui peso prognostico nella IC è da tempo noto.

Gli esiti negativi dello studio ANDROMEDA, tuttavia, non inficiano e non contraddico-

no i risultati emersi dallo studio ATHENA poiché si tratta di due popolazioni diverse di pazienti per caratteristiche cliniche ed anamnestiche⁵⁶. Ad oggi, il “warning” sull’uso del dronedarone riguarda i pazienti in classe

NYHA IV e classe NYHA III con recente episodio di scompenso, lasciando aperta la possibilità dell’uso del farmaco in una fetta della popolazione con IC che nella pratica clinica è piuttosto ampia (figura 2).

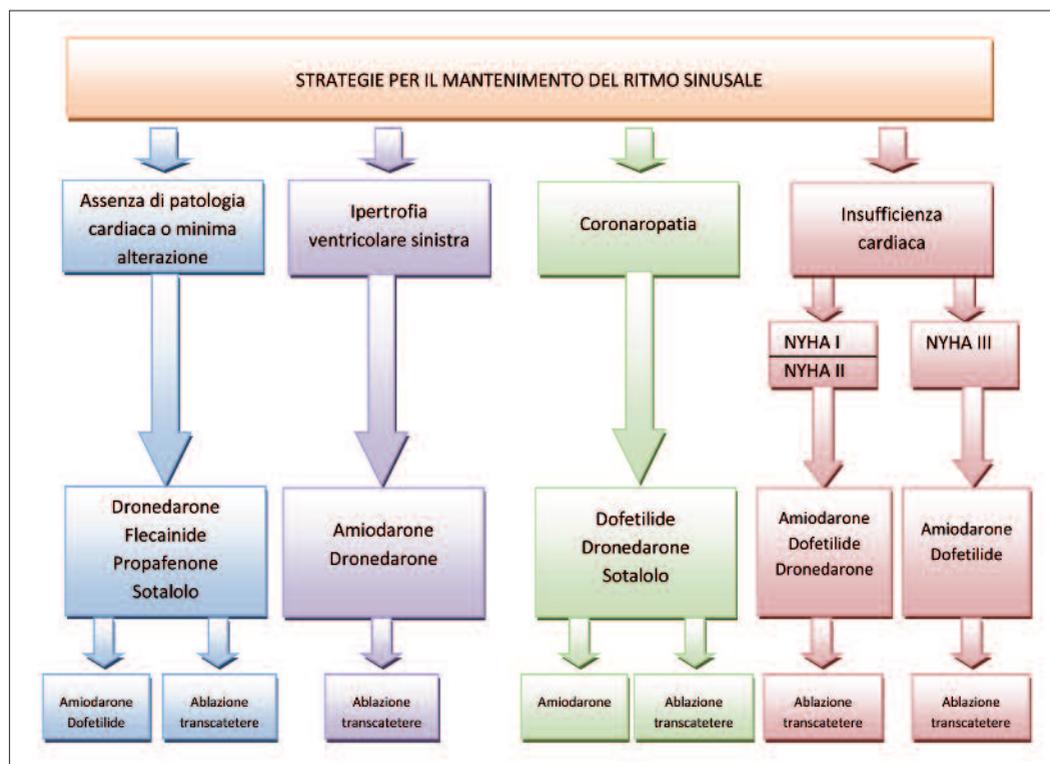


Figura 2 Algoritmo proposto dall’FA Exchange Group⁵⁷.

BIBLIOGRAFIA

1. BRAUNWALD E: Shattuck lecture-cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 1997;337:1360-1369
2. ROSAMOND W, FLEGAL K, FRIDAY G et Al: Heart Disease and Stroke Statistics-2007 Update: a report from the American Heart Association statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007;115:e69-e71
3. GO AS, HYLEK EM, PHILLIPS KA et Al: Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implication for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulant and risk factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001;285:2370-2375
4. MIYASAKA Y, BARNES ME, GERSH BJ, CHA SS, BAILEY KR, ABHAYARATNA WP, SEWARD JB, TSANG TS: Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119-125
5. CIPRIANI MG, PASTORE M, FRIGERIO M: Fibrillazione atriale e scompenso cardiaco. *Cardiologia* 2005 – Atti 39° Convegno Internazionale del Dipartimento Cardiologico A. De Gasperis; 234-241
6. ANTER E, JESSUP M, CALLANS DJ: Atrial fibrillation and heart failure. *Circulation* 2009;119:2516-2525
7. WANG TJ, LARSON MG, LEVY D et Al: Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart study. *Circulation* 2003;107:2920-2925

8. NIEUWLAAT R, CAPUCCI A, CAMM AJ et Al: Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2422-2434
9. MAISEL WH, STEVENSON LW: Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2003;91:2D-8D
10. EVERETT TH IV, OLGIN JE: Atrial fibrosis and the mechanisms of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007;4(Suppl. 3):S24-S27
11. LI D, LEUNG TK et Al: Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 1999;100:87-95
12. PARKASH R, MAISEL WH, TOCA FM et Al: Atrial fibrillation in heart failure: high mortality risk even if ventricular function is preserved. *Am Heart J* 2005;150:701-706
13. UMANA E, SOLARES CA, ALPERT MA: Tachycardia-induced cardiomyopathy. *Am J Med* 2003; 114(1):51-55
14. CARSON PE, JOHNSON GR, DUNKMAN WB et Al: The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT studies. *Circulation* 1993;87(Suppl. 6):102-110
15. CRIJNS HJ, TJEERDSMA G, DE KAM PJ et Al: Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:1238-1245
16. MAHONEY P, KIMMEL S, DENOFRIO D et Al: Prognostic significance of atrial fibrillation in patients at a tertiary medical center referred for heart transplantation because of severe heart failure. *Am J Cardiol* 1999;83:1544-1547
17. DRIES DL, EXNER DV, GERSH BJ, DOMANSKI MJ, WACLAWI W MA, STEVENSON LW: Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials: Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:695-703
18. SWEDBERG K, OLSSON LG, CHARLESWORTH A, CLELAND J, HANRATH P, KOMAJDA M, METRA M, TORP-PEDERSEN C, POOLE-WILSON P: Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J* 2005;26:1303-1330
19. PEDERSEN OD, BAGGER H, KØBER L, TORP-PEDERSEN C FOR THE TRACE STUDY GROUP: Impact of congestive heart failure and left ventricular systolic function on the prognostic significance of atrial fibrillation and atrial flutter following acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2005;100:65-71
20. OLSSON LG, SWEDBERG K, DUCHARME A et Al: Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1997-2004
21. RIVERO-AYERZA M, REIMER WM, LENZEN M et Al: New-onset atrial fibrillation is an independent predictor of in-hospital mortality in hospitalized heart failure patients: results of the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J* 2008;29: 1618-1624
22. MIYASAKA Y, BARNES ME, GERSH BJ et Al: Incidence and mortality risk of congestive heart failure in atrial fibrillation patients: a community-based study over two decades. *Eur Heart J* 2006;27:936-941
23. AHMED A, PERRY GJ: Incident atrial fibrillation and mortality in older adults with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:1118-1121
24. DiMARCO JP, FLAKER G, WALDO AL et Al: Factors affecting bleeding risk during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: observations from the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study. *Am Heart J* 2005;149:650-656
25. FUSTER V, RYDEN LE, CANNOM DS et Al: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2006;114:e257-354
26. PACKER M, BRISTOW MR, COHN JN et Al: US Carvedilol Heart Failure Study Group. The Effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-1355
27. THE DIGITALIS INVESTIGATION GROUP: The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-533
28. KHAND AU, RANKIN AC, MARTIN W et Al: Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1944-1951
29. WOOD MA, BROWN-MAHONEY C, KAY GN et Al: Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation* 2000;101:1138-1144
30. LEON AR, GREENBER JM, KANURU N et Al: Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of up-grading to biventricular pacing after chronic ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1258-1263
31. ROY D, TALAJIC M, DORIAN P et Al FOR THE CANADIAN TRIAL OF ATRIAL FIBRILLATION INVESTIGATORS: Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2000;342:913-920
32. DOYLE JF, HO KM: Benefits and Risks of Long-

- term Amiodarone Therapy for Persistent Atrial Fibrillation: A Meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2009;84(3):234-242
33. DEEDWANIA PC, SINGH BN, ELLENBOGEN K et Al: Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). *Circulation* 1998;98:2574-2579
 34. MOLLER M: Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide. *Lancet* 1996 Dec 7;348(9041):1597-1598
 35. TORP-PEDERSEN C, MOLLER M, BLOCH-THOMPSEN PE et Al: Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 1999;341:857-865
 36. VERMA A, NATALE A: Should atrial fibrillation ablation be considered first-line therapy for some patients? *Circulation* 2005;112:1214-1222
 37. SEILER J, STEVENSON WG: Atrial fibrillation in congestive heart failure. *Cardiology in Review* 2010;1:38-50
 38. HOHNLOSEN SH, KUCK KH, LILIENTHAL J: Rhythm or rate control in atrial fibrillation-pharmacological intervention in atrial fibrillation (PIAF). A randomized trial. *Lancet* 2000;356:1789-1794
 39. VAN GELDER IC, HAGENS VE, BOSKER HA et Al FOR THE RACE INVESTIGATORS: A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-1840
 40. CARLSSON J, MIKETIC S, WINDELER J et Al: Randomized trial of rate-control vs rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690-1696
 41. CORLEY SD, EPSTEIN AE, DiMARCO JP et Al: Relationship between sinus rhythm, treatment, and survival in the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AF-FIRM) study. *Circulation* 2004;109:1509-1513
 42. OPOLSKI G, TORBICKI A, KOSIOR D et Al: Rate control vs rhythm-control in patients with non-valvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE') study. *Chest* 2004;126:476-486
 43. ROY D, TALAJIC M, NATTEL S et Al: Rhythm control vs. rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667-2677
 44. SHELTON RJ, CLARK AL, GOODE K et Al: A randomized, controlled study of rate versus rhythm control in patients with chronic atrial fibrillation and heart failure. (CAFE' II study). *Heart* 2009;95:924-930
 45. CAIN ME, CURTIS AB: Rhythm control in atrial fibrillation- one setback after another. *N Engl J Med* 2008;358:2725-2728
 46. ZIMETBAUM P: Amiodarone for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2007;356:935-941
 47. SINGH D, CINGOLANI E, DIAMOND AG et Al: Dronedaron for atrial fibrillation-have we expanded the antiarrhythmic armamentarium? *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1569-1576
 48. DALE KM, WHITE CM: Dronedaron: an amiodarone analog for the treatment of atrial fibrillation and atrial flutter. *Ann Pharmacother* 2007;41:599-605
 49. KATHOFER S, THOMAS D, KARLE CA: The novel antiarrhythmic drug dronedaron: comparison with amiodarone. *Cardiovasc Drug Rev* 2005;23:217-230
 50. SINGH BN, CONNOLLY SJ, CRIJINS HJ et Al: Dronedaron for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2007;357:987-999
 51. HONLOSER SH, CONNOLLY SJ, CRIJINS HJ et Al: Rationale and design of ATHENA: a placebo-controlled double-blind, parallel arm trial to assess the efficacy of dronedaron 400 mg bid for the prevention of cardiovascular hospitalization or death for any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:69-73
 52. HONLOSER SH, CONNOLLY SJ, VAN EICKELS M et Al: Effect of dronedaron on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668-678
 53. CONNOLLY SJ, CRIJINS HJ, TORP-PEDERSEN et Al: Analysis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled double-blind, parallel arm trial to assess the efficacy of dronedaron 400 mg bid for the prevention of cardiovascular hospitalization or death for any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. *Circulation* 2009;120:1174-1180
 54. KOBER L, TORP-PEDERSEN C, McMURRAY JJ et Al: Increased mortality after dronedaron therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678-2687
 55. TSCHUPPERT Y, BUCLIN T, ROTHUIZEN LE et Al: Effect of dronedaron on renal function in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:785-791
 56. HONLOSER SH, CONNOLLY SJ, VAN EICKELS M et Al: Dronedaron in patients with congestive heart failure: insights from ATHENA. *Eur Heart J* 2010;31:1717-1721
 57. PRYSTOWSKY EN, CAMM J, LIP GYH et Al: The impact of new and emerging clinical data on treatment strategies for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;11:1-13

5

LA RICERCA IN EUROPA: PROGETTI INFORMATICI IN CARDIOLOGIA

Piattaforma virtuale per lo studio della disfunzione post-ischemica: il progetto VPH2	437
Predizione di crescita della placca aterosclerotica e supporto decisionale: il progetto ARTreat	443
Sensoristica ed assistenza remota del cuore artificiale: il progetto SensorART	448

INTERVENTISTICA 2010

Che cosa abbiamo imparato sul trattamento del tronco comune dai trial randomizzati	456
La trombosi dello stent nel mondo reale: frequenza ed elementi predittivi	462
Trattamento percutaneo delle valvulopatie	471

PIATTAFORMA VIRTUALE PER LO STUDIO DELLA DISFUNZIONE POST-ISCHEMICA: IL PROGETTO VPH2

Luigi Martinelli, Salvatore Francesco Trunfio

SC Cardiocirurgia, Dipartimento Cardiovascolare "A. De Gasperis", Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda-Milano

Premessa

La **disfunzione ventricolare sinistra post-ischemica** (LVD) rappresenta la principale causa di scompenso cardiaco, una sindrome clinica responsabile di circa il 20% di tutti i ricoveri ospedalieri per eventi cardiovascolari, la cui diagnosi correla ad un elevato tasso di mortalità (mediana di sopravvivenza pari a 18 mesi). Con il miglioramento degli esiti clinici in pazienti affetti da cardiopatia ischemica acuta, la LVD rappresenta oggi una patologia di frequente riscontro ed un problema di crescente rilevanza per la Sanità Pubblica.

L'elevato impatto clinico-epidemiologico di questa patologia ha spinto nel corso degli anni numerosi clinici e ricercatori all'analisi e alla prevenzione dei principali fattori di rischio, allo sviluppo e all'applicazione di sofisticate tecnologie ai fini diagnostici e, infine, all'impiego di nuove e più efficaci opzioni terapeutiche, sia mediche sia chirurgiche/interventistiche.

Il processo decisionale per l'iter diagnostico-terapeutico nei pazienti affetti da LVD si fonda oggi sull'integrazione delle informazioni cliniche e di laboratorio con la competenza del medico. Punti aperti rimangono l'identificazione dei pazienti che meglio possono giovare di procedure correttive efficaci ma costose, spesso sotto-utilizzate o impiegate con tempistica inappropriata, e la valutazione dell'impatto in termini di rimodellamento ventricolare inverso delle procedure correttive elettriche o cardiocirurgiche.

Scopo ed obiettivi del progetto VPH2

Il **Progetto VPH2 – Virtual Pathological Heart of the Virtual Physiological Human**, finanziato dalla Comunità Europea (VII Pro-

gramma Quadro, ICT-2007, grant agreement no. 224635), nasce con lo scopo di sviluppare un modello computazionale *patient-specific* di cuore umano, in grado di integrare, a supporto del clinico, dati multi-sorgente (clinici, biochimici, genetici e di *imaging*), ai fini di diagnosi, stratificazione del rischio e predizione prognostica di esito funzionale e clinico nei pazienti affetti da LVD, con o senza rigurgito valvolare mitralico.

I principali obiettivi clinici sono i seguenti:

- predizione della progressione della LVD;
- scelta della terapia (medica, chirurgica, elettrica – *device per la resincronizzazione ventricolare*);
- interazione con un modello virtuale di simulazione di differenti scenari clinici.

La possibilità di gestire una piattaforma in grado di integrare tutti i dati clinici del paziente e produrre una simulazione virtuale del cuore umano rappresenta sicuramente l'elemento più interessante ed innovativo del progetto. La piattaforma, già "nutrita" mediante un *input* di informazioni clinico-strumentali relative a pazienti affetti da LVD, una volta interrogata sul caso clinico in esame potrà produrre un modello di simulazione virtuale; l'interazione da parte del clinico con il modello stesso, consentirà di simulare e pianificare il gesto terapeutico, valutandone il risultato.

Il risultato finale della simulazione di differenti strategie terapeutiche (eseguite secondo la normale prassi clinica ed in accordo con le linee guida internazionali) su uno specifico scenario anatomico, funzionale e clinico prodotto dalla piattaforma sarà quindi un utile supporto al medico nel processo di *decision making* e nella pianificazione del trattamento terapeutico ottimale per il paziente affetto da LVD.

Materiali e metodi

Le Unità coinvolte nel Progetto, ognuna delle quali con compiti definiti, sono le seguenti:

- AO Niguarda Ca' Granda-Milano; Consiglio Nazionale delle Ricerche (IFC-CNR); Politecnico di Milano; Regione Lombardia; SCS S.r.l.; Sorin Biomedica; Patmos S.r.l. (IT);
- Westfälische Wilhelms Universität Münster; NOEMALIFE (DE);
- Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (CH);
- University of Bedfordshire; Euro (PMS) Limited (UK);
- Aminio AB (SE);
- Quality & Reliability A.E.; Research Academic Computer Technology Institute (EL);
- Intercon Sp. z o.o. (PL).

L'attività svolta nello specifico presso il Dipartimento Cardiovascolare dell'AO Niguarda Ca' Granda di Milano, nell'ambito del Progetto VPH2, può essere schematizzata nelle seguenti tre fasi:

1. identificazione dei requisiti clinici che la piattaforma VPH2 deve possedere per consentirne una fruibilità e validità nel corso dell'applicazione clinica (**definizione degli "user requirements"**);
2. costruzione di modelli predittivi di evoluzione dell'insufficienza cardiaca che possano identificare variabili cliniche, biochimiche e funzionali utili alla valutazione del rimodellamento o dell'idoneità delle procedure correttive adottate (**studio retrospettivo**);
3. definizione di uno scenario clinico per la validazione della piattaforma VPH2 (**studio prospettico**).

PUNTO 1. DEFINIZIONE DEGLI "USER REQUIREMENTS"

La definizione degli "user requirements" è stata svolta attraverso la compilazione da parte di Cardiologi e Cardiochirurghi (con diversi gradi di esperienza professionale) di appositi questionari predisposti e validati nell'ultimo trimestre del 2008. Il coinvolgimento di personale clinico con diverso grado di esperienza si è reso necessario per consentire l'attivazione delle funzioni di didattica, oltre che di routinario impiego clinico della piattaforma.

Dalla compilazione dei suddetti questionari sono emersi i seguenti punti salienti:

- nonostante l'eterogeneità delle competenze professionali coinvolte, l'Ecocardiografia e la Risonanza Magnetica sono considerate le tecniche di *imaging* non invasive in grado di fornire al clinico le principali informazioni diagnostiche nell'ambito della disfunzione ventricolare sinistra post-ischemica;
- la Risonanza Magnetica consente l'accurata valutazione della conformazione geometrica del ventricolo sinistro disfunzionante, il grado e l'estensione del miocardio fibrotico-necrotico, la vitalità miocardica;
- le principali opzioni chirurgiche alternative al trapianto cardiaco, nel trattamento dei pazienti affetti da disfunzione ventricolare sinistra su base ischemica, sono la correzione dell'insufficienza mitralica secondaria alla cardiomiopatia, la rivascolarizzazione miocardica mediante bypass coronarici, la ventricoloplastica o ricostruzione ventricolare sinistra (SVR);
- la piattaforma VPH2 è considerata un valido strumento nelle mani del clinico, in quanto consente di integrare simultaneamente diversi dati relativi al paziente (biochimici, genetici, strumentali ecc.), ottimizzando così l'iter diagnostico, guidando le opzioni terapeutiche, consentendo al tempo stesso una predizione prognostica.

PUNTO 2. STUDIO RETROSPETTIVO

2.1. Progetto Infarto Miocardico Acuto (IMA) Niguarda

A questa parte dell'attività hanno collaborato i Cardiologi e Cardiochirurghi del Dipartimento Cardiovascolare, l'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR e l'Unità SC Qualità e Sicurezza Clinica, nel definire le caratteristiche della popolazione da estrarre dal *database* di Niguarda (periodo 2005-2008), le variabili d'interesse da recuperare (pertinenti al DataMart per l'intero progetto VPH2 prodotto in collaborazione con gli ingegneri di NOEMALIFE) e la loro differente formulazione nei diversi archivi clinici e di laboratorio.

I *database* consultati sono stati:

- schede di dimissione ospedaliera;
- lettere di dimissione;
- ecocardiografia;

- prove da sforzo e test cardiopolmonari;
- verbali di camera operatoria per emodinamica, elettrofisiologia e cardiocirurgia;
- radiologia per Risonanza Magnetica cardiaca.

Le tecniche utilizzate comprendevano:

- *record linkage* da identificativo paziente sui diversi *database*, per estrazione automatica di codici di diagnosi e procedure e campi numerici dei diversi database;
- estrazione da referti non strutturati (quali lettere di dimissione, verbali di camera operatoria, sintesi di referti di *imaging*) di stringhe di testo standardizzate relative alle informazioni di interesse.

Seguendo la metodologia suddetta, sono stati analizzati complessivamente 2.388 ricoveri, verificatisi presso il Dipartimento Cardiovascolare dal gennaio 2005 al dicembre 2008, in 2.227 pazienti.

Attraverso elaborazioni e verifiche successive, anche in rapporto all'esito dello studio retrospettivo sulla popolazione del *trial* GISSI Prevenzione, pervenuto nel settembre 2009, si è giunti nell'ultimo trimestre 2009 all'identificazione definitiva della tipologia di pazienti da inserire nello studio retrospettivo (CASI, CONTROLLI):

- CASI
 - pazienti con infarto miocardico acuto (primo episodio), con riscontro di frazione di eiezione <50% all'ecocardiogramma eseguito durante la degenza o comunque prima della dimissione ospedaliera;
 - pazienti con cardiopatia ischemica cronica, storia di pregresso infarto miocardico e menzione di scompenso cardiaco al ricovero indice.
- I casi saranno confrontati con opportuni CONTROLLI, ricoverati nello stesso periodo dei CASI, presentanti i seguenti requisiti:
 - pazienti con infarto miocardico acuto (primo episodio), con riscontro di frazione di eiezione >50% all'ecocardiogramma eseguito durante la degenza o comunque prima della dimissione ospedaliera;
 - pazienti con cardiopatia ischemica cronica, storia di pregresso infarto miocardico, senza menzione di scompenso cardiaco al ricovero indice.

2.2. Progetto CRT

A seguito dell'approvazione, nel dicembre 2008, da parte del Comitato Etico di Niguarda del progetto di studio retrospettivo comprendente la raccolta di campioni ematici per analisi genetica dei polimorfismi coinvolti nel rimodellamento ventricolare, si è proceduto presso il Dipartimento Cardiovascolare, la SC di Elettrofisiologia (dott. Maurizio Lunati) e di Cardiologia 2 (dott.ssa Maria Frigerio), e presso le Elettrofisiologie di Humanitas (dott. Maurizio Gasparini) ed il Policlinico S. Matteo di Pavia (dott. Maurizio Landolina), all'identificazione retrospettiva di pazienti affetti da scompenso cardiaco (classe funzionale NYHA II-IV), sottoposti a terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) e successiva valutazione ecocardiografica 6 e 12 mesi dopo la procedura, per la definizione dei soggetti responsivi o non responsivi alla resincronizzazione, in termini di rimodellamento inverso.

Sono stati definiti RESPONDERS quei pazienti che presentavano all'ecocardiogramma condotto 6-12 mesi dopo CRT una riduzione del volume telesistolico del ventricolo sinistro >10% rispetto al basale; sono stati definiti invece NON-RESPONDERS quei pazienti che avevano una riduzione ≤10%. Tutti i soggetti definiti non-responders sono stati accoppiati ad altrettanti soggetti responders, omogenei per sesso, classe di età, anno dell'impianto, eziologia, frazione di eiezione e classe NYHA. I pazienti selezionati sono stati richiamati presso il Centro di riferimento per rilasciare il proprio consenso all'utilizzo dei dati clinici ed essere sottoposti al prelievo di campioni di sangue venoso per l'analisi genetica.

Sono stati arruolati complessivamente nei 3 centri 162 pazienti, e i campioni ematici, opportunamente codificati e catalogati, sono stati inviati presso il Laboratorio di Genetica della Università di Münster (Germania). Attualmente è in corso l'analisi e l'interpretazione dei risultati.

PUNTO 3. VALIDAZIONE DELLA PIATTAFORMA VPH2 – STUDIO PROSPETTICO Sulla base del lavoro preliminare svolto per l'identificazione della popolazione retrospettiva e in accordo al piano generale della Ricerca, si è provveduto a progettare lo studio prospettico pilota di validazione della piattaforma (tabella I), che prevede l'ar-

Tabella I Sinossi dello studio VPH2

Titolo	Validazione della piattaforma VPH2, uno strumento diagnostico e prognostico di valutazione e predizione della disfunzione ventricolare sinistra post-ischemica (LVD).
Sperimentatore	Dottor Luigi Martinelli, SC Cardiocirurgia, Dipartimento Cardiovascolare "A. De Gasperis", Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda-Milano.
Obiettivi dello studio	Valutare se, in pazienti con disfunzione del ventricolo sinistro (LVD) dovuta ad un recente IMA o ad uno scompenso cardiaco ischemico cronico (CIHF), la predizione a medio-breve termine dell'outcome clinico può essere migliorata con l'utilizzo della piattaforma VPH2.
Disegno dello studio	Studio pilota prospettico in singolo centro.
Popolazione	Trenta pazienti con i seguenti criteri di inclusione: <i>6 pazienti IMA:</i> — ammessi per un primo episodio di IMA (con o senza precedente manifestazione di malattia ischemica); — con una LVEF < 50% all'ecocardiografia eseguita alla dimissione; — con o senza angioplastica primaria/di salvataggio (PCI). <i>24 Pazienti CIHF:</i> — con storia di IMA e sintomi correnti o precedenti di HF; — ammessi con procedura interventistica o chirurgica pianificata; — non già sottoposti ad intervento cardiocirurgico o impianto di device elettrici (pacemakers mono o biventricolari, defibrillatore impiantabile).
Criteri di valutazione	La concordanza tra l'outcome osservato, la predizione di un gruppo indipendente di clinici esperti e la predizione della piattaforma VPH2 sarà determinata per i seguenti <i>end points</i> , valutati a 6 mesi dall'arruolamento: — peggioramento/miglioramento clinico: composito di morte/trapianto cardiaco/evento cardiovascolare/classe NYHA/tolleranza all'esercizio/qualità della vita. — progressione/regressione del rimodellamento ventricolare: composito di cambiamenti significativi dei volumi sistolici del LV (– 15% rispetto al basale) o della LVEF (+ 10 punti percentuali). Le seguenti variabili dovranno essere valutate a 6 mesi: — sopravvivenza; — trapianto cardiaco; — eventi cardiovascolari: ischemia ricorrente, aritmie, scompenso cardiaco conclamato; — classe NYHA; — capacità funzionale: distanza percorsa con il test funzionale del 6-minutes walking test; — qualità della vita: punteggio totale al questionario Minnesota Living Heart Failure Questionnaire (MLWHFQ); — progressione/regressione del rimodellamento ventricolare: volumi ventricolari e frazione di eiezione valutati mediante ecocardiografia o Risonanza Magnetica (RM).
Schema di valutazione	I pazienti eleggibili saranno arruolati prospetticamente durante ricovero o visita ambulatoriale presso il Dipartimento Cardiovascolare dell'AO Niguarda Ca' Granda. I pazienti seguiranno l'iter diagnostico terapeutico di routine impostato dal medico curante, integrato da test non invasivi specifici (RMN) e dall'analisi dei polimorfismi genetici. I pazienti saranno richiamati a visita ambulatoriale per valutazione clinica ed esecuzione delle indagini programmate. I pazienti con IMA recente saranno sottoposti a RMN a 2 mesi, i soggetti con scompenso ischemico cronico a 6 mesi. Le misure di esito dello studio saranno valutate a 6 mesi. I dati saranno raccolti al <i>basale</i> e al <i>follow-up</i> a 2 e 6 mesi dopo l'arruolamento. Saranno registrate le informazioni relative a: <i>Valutazione clinica</i> — Fattori di rischio cardiovascolare; — Anamnesi familiare e personale; — Classe NYHA; — Terapia medica; — Qualità di vita mediante Questionario Minnesota LWHF. <i>Indagini non invasive</i> — ECG; — Ecocardiogramma; — RM cardiaca; — Test da sforzo cardiopolmonare; — 6-minutes walking test; — Biochimica di laboratorio su sangue e urine; — Biochimica specifica (stato infiammatorio, stress ossidativo, marcatori di rimodellamento); — Polimorfismi genetici (geni del sistema adrenergico, renina-angiotensina, metalloproteasi e infiammatorio).

	<p><i>Indagini invasive</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Anatomia coronaria; – Pregresse procedure interventistiche (tipo e sede). <p>Saranno poi raccolti i dati relativi ad eventuali procedure praticate al paziente durante il periodo di osservazione.</p>
Analisi genetiche	Il DNA per l'analisi del genoma viene ottenuto da leucociti periferici derivati da un prelievo ematico di 20 ml congelato ed estratto mediante colonne cromatografiche di affinità (Qiagen, Germania). L'analisi impiega la tecnologia Illumina Golden Gate (Illumina's bead station 500) con matrice Sentrix a 96 pozzetti.
Considerazioni statistiche	Le variabili continue verranno espresse come media e deviazione standard, le variabili categoriche come frequenza (%). L'end-point per l'analisi della concordanza sarà un punteggio totale dello stato clinico ≥ 2 . Verranno calcolate la sensibilità, la specificità e l'accuratezza con i rispettivi intervalli di confidenza al 95%, del test clinico/piattaforma rispetto all'esito clinico. La concordanza tra il risultato della piattaforma e il giudizio clinico rispetto all'esito clinico sarà valutato con il test Kappa di Cohen. Lo score Kappa è sempre ≤ 1 ed è così classificato: scarsa (< 0.20); modesta (0.20-0.40); moderata (0.40-0.60); sostanziale concordanza (0.60-0.80); quasi perfetta (0.80-1.00).
Durata dello studio	Durata totale dell'arruolamento: 9 mesi. Durata del follow-up per paziente: 6 mesi.
Date (inizio/fine)	Gennaio 2010 (arruolamento del primo paziente). Aprile 2011 (fine follow-up dell'ultimo paziente arruolato).

ruolamento di 30 pazienti afferenti al Dipartimento Cardiovascolare dell'AO Niguarda Cà Granda di Milano, a partire dal gennaio 2010, suddivisi in:

- 6 pazienti con IMA, ammessi per un primo episodio di infarto (con o senza una precedente storia clinica di cardiopatia ischemica documentata), con una disfunzione ventricolare sinistra espressa come frazione d'eiezione ecocardiografica $< 50\%$ (riscontrata al controllo ecocardiografico pre-dimissione) e che abbiano o meno eseguito angioplastica coronarica primaria;
- 24 pazienti con cardiomiopatia ischemica, storia di infarto miocardico con sintomi in atto o pregressi di scompenso cardiaco, non precedentemente sottoposti ad intervento cardiocirurgico, né ad impianto di dispositivi elettrici (pacemakers mono o biventricolari, defibrillatore impiantabile), con procedura interventistica o chirurgica pianificata.

I pazienti seguiranno l'iter diagnostico-terapeutico di routine impostato dal medico curante, secondo la prassi usuale ed in accordo con le linee guida internazionali, integrato da accertamenti diagnostici non invasivi specifici, quali la Risonanza Magnetica cardiaca (RMN). Inoltre, in considerazione del ruolo fondamentale dei fattori neuro-ormonali nella fisiopatologia e progressione della disfunzione ventri-

colare e del rimodellamento, i pazienti saranno sottoposti, al momento dell'arruolamento, all'analisi dei polimorfismi genetici coinvolti nella patologia. Per il *follow-up*, i pazienti saranno richiamati a visita ambulatoriale per valutazione clinica ed esecuzione delle indagini programmate, al fine di valutare l'evoluzione del rimodellamento ventricolare. I pazienti con IMA recente saranno sottoposti ad un nuovo controllo con RMN 2 mesi dopo l'arruolamento, mentre i soggetti con cardiomiopatia ischemica 6 mesi dopo. Ovviamente saranno esclusi dalla valutazione con RM i soggetti sottoposti nel frattempo ad impianto di *device* elettrico. Per i pazienti che al momento dell'arruolamento hanno già un programma futuro di CRT, la valutazione del rimodellamento ventricolare al *follow-up*, nel caso di impianto di *device*, verrà effettuata mediante ecocardiografia in modalità 3D.

Tutti i dati basali a distanza di 2 mesi saranno inseriti nella piattaforma VPH2 e le informazioni da questa generate verranno confrontate con l'*outcome* osservato del paziente a 6 mesi dall'arruolamento e con l'evoluzione prevista da un gruppo indipendente di clinici esperti che hanno stilato il piano di trattamento. Le variabili considerate saranno l'esito di peggioramento/miglioramento clinico (misura composita di eventi maggiori e stato funzionale) o progressione/regressione del rimodellamento ventricolare.

Per consentire la necessaria approvazione da parte del Comitato Etico è stato quindi redatto il protocollo di studio, completo di schede raccolta dati e modulistica relativa all'informazione e acquisizione del consenso.

Il protocollo è stato approvato nella seduta del 18/12/2009. Conseguentemente è stato predisposto il dossier di ricerca per ogni paziente e diffusa l'informazione sulla tempistica e le procedure dello studio al personale del Dipartimento.

Nel mese di gennaio 2010 è stato avviato l'arruolamento dei pazienti per la fase prospettica del Progetto, che è tuttora in corso.

Nell'ambito del Progetto, il Dipartimento Cardiovascolare di Niguarda è inoltre impegnato, oltre che nell'arruolamento dei pazienti e nella validazione clinica della piattaforma, anche nella:

- validazione tecnica, ovvero la verifica (attraverso l'organizzazione di *focus groups* di personale medico di differenti specialità e grado di esperienza) dell'effettiva fruibilità della piattaforma a livello pratico;
- *dissemination*, ovvero la diffusione all'interno della Comunità Scientifica delle informa-

zioni relative agli scopi, agli ambiti applicativi ed ai risultati preliminari del progetto, attraverso seminari, *work-shops*, congressi e pubblicazioni scientifiche in riviste nazionali ed internazionali.

Conclusioni

Nel corso del 2011 si concluderà il *follow-up* dell'ultimo paziente arruolato nello studio pilota prospettico, per cui potrà essere avviata la validazione clinica della piattaforma.

Ciò che ci si aspetta da VPH2 è l'affidabilità di uno strumento informatizzato, di facile utilizzo, in grado di fornire un supporto decisionale al Cardiologo/Cardiochirurgo impegnato nella cura del paziente affetto da disfunzione ventricolare sinistra post-ischemica.

In ambito più specificatamente cardiocirurgico, ambiti applicativi di notevole interesse saranno da un lato la possibilità di prevedere, mediante la simulazione, gli effetti di un gesto riparativo sulla valvola mitrale insufficiente, piuttosto che di una ventricoloplastica; dall'altro, la possibilità di utilizzo della piattaforma come strumento di *training* per i giovani chirurghi.

PREDIZIONE DI CRESCITA DELLA PLACCA ATEROSCLEROTICA E SUPPORTO DECISIONALE: IL PROGETTO ARTREAT*

Maria Giovanna Trivella, Federico Vozzi, Mariarita Puntoni, Nicoletta Vesentini, Claudia Kusmic, Paolo Marraccini, Gualtiero Pelosi, Oberdan Parodi

Istituto di Fisiologia Clinica CNR Pisa e Milano

Introduzione

Lo studio europeo ARTreat “Multi-level patient-specific artery and atherogenesis model for outcome prediction, decision support treatment, and virtual hand-on training” è un progetto integrato ICT (Information Communication Technology) del Settimo Programma Quadro che nasce dalla convergenza di competenze informatiche, ingegneristiche e mediche applicate nel campo della patologia aterosclerotica (www.artreat.org).

È un progetto ambizioso che si propone la costruzione di un “dispositivo” informatico definito ARTool, capace di derivare dati e informazioni dalla diagnostica strumentale per immagini di un paziente, integrandoli a banche dati cliniche, in modo da individuarne la “vulnerabilità” (da “placca vulnerabile” a “paziente vulnerabile”) e da predire la possibile evoluzione e il rischio specifico di progressione di malattia aterosclerotica.

Il consorzio di ARTreat è costituito da 15 unità di ricerca, coordinate da Sword Technologies S.A. Lussemburgo, con la responsabilità tecnica affidata a FORTH BRI (Foundation for Research & Technology Hellas – Biomedical Research Institute) Grecia e con la responsabilità scientifica affidata all’Istituto di Fisiologia Clinica del CNR. I ricercatori del CNR in campo cardiologico e, per il settore vascolare, i radiologi dell’Università di Cambridge e i chirurghi vascolari dell’Università di Parma rappresentano il gruppo dei partner medici di progetto.

Il progetto ha come scopo quello di realizza-

re un modello informatico paziente-specifico del sistema cardiovascolare, derivato da tre livelli informativi: la ricostruzione tridimensionale dell’anatomia vascolare del paziente, le caratteristiche di flusso e la dinamica dei costituenti ematici e dei processi biologici nell’interfaccia sangue-parete vascolare alla base dell’induzione e della progressione delle lesioni aterosclerotiche. Dalla associazione e analisi di dati eterogenei (metodologia “data mining”) raccolti per comprendere i meccanismi fisiopatologici e clinici specifici del singolo paziente con i modelli derivati dalla diagnostica per immagini verrà realizzato ARTool. Si prevede che questo “dispositivo” informatico finale abbia due livelli di applicazione: di tipo decisionale in clinica per indirizzare verso una strategia terapeutica personalizzata e di tipo formativo per una preparazione di futuri specialisti basata su simulazione di casi reali.

Diverse sono le discipline chiamate in causa: dall’informatica alla bioingegneria, dalla cardiologia allargata alle problematiche interventistiche e chirurgiche di patologia vascolare alla biologia con la ricerca di base.

Come in tutti i progetti multidisciplinari, la maggiore difficoltà nasce dalle differenze di linguaggio di discipline diverse, dalla comprensione delle competenze di ciascuno, sia pur a un livello di conoscenza di base, per mettere a frutto le potenzialità di integrazione e organizzare una squadra di ricerca capace di rispondere alle esigenze di progetto e ottenere i risultati proposti nei tempi previsti dagli impegni presi con la Commissione Europea: per questo progetto iniziato nel settembre 2008 si prevede una sua conclusione nell’autunno 2011.

Inoltre, all’interno di progetti ICT applicati in ambito “salute” è necessaria la sintesi tra la visione tecnica e la visione medica delle problematiche da affrontare, integrando insieme l’alto livello raggiunto dagli strumenti tecnolo-

* SEVENTH FRAMEWORK PROGRAMME (FP7) THEME 3: Information and Communication Technologies (ICT) FP7-GA no.224297 - Large-scale Integrating Project (IP)

gici con le incertezze ancora presenti sui meccanismi fisiopatologici sia nel laboratorio sperimentale sia al letto del paziente.

Infine, questo progetto si inserisce in un contesto di ricerca più ampio su “Virtual Physiological Human” (VPH) concepito per sviluppare ausili informatici e strumenti basati sull’ICT per simulare e modellare a più livelli l’anatomia e la fisiologia umana¹. VPH è, probabilmente, la grande sfida per numerose discipline all’incrocio tra ICT e bioscienze.

Visione di progetto

La visione tecnica di ARTreat colpisce e affascina per l’aspetto futuristico ben lontano dalla realtà e dalle difficoltà della clinica. Partendo da tematiche di ricerca che includono da un lato modellistica vascolare basata su geometria, flusso e processi biologici, dall’altro esperimenti in vitro per il comportamento dinamico di particelle, esperimenti in vivo su modelli animali di aterosclerosi, studi clinici e dati di popolazione generale, l’obiettivo tecnico finale è la produzione di software per applicazioni di modelli complessi vascolari e di dispositivi informatici nei percorsi clinici di terapia e di training. Lo scopo principale è quindi la realizzazione di un dispositivo di ausilio decisionale di trattamento e di training, basato su modelli e simulazione, che combinerà informazioni da dati propri e specifici di un paziente insieme con quelli derivati dalla popolazione generale. Il dispositivo finale viene descritto come “personalizzato” in base ai dati paziente-specifici di diagnostica per immagini, a studi di flusso e screening di profilo genetico, “predittivo” in quanto capace di indicare la progressione di placca e di aiutare nella scelta corretta di procedura interventistica (posizionamento di stent), “integrativo” e “applicabile” in quanto costruito con formati informatici di largo impiego e con software basato su librerie proprietarie e open source.

Traducendo nella visione medica, le sfide principali del progetto sono rappresentate dalla:

- 1) quantizzazione non invasiva delle caratteristiche morfofunzionali coronariche o carotidiche in un paziente specifico;
- 2) realizzazione sperimentale di modelli fisiopatologici;
- 3) comprensione dei processi iniziali coinvolti nell’aterosclerosi umana;

- 4) possibilità di prevedere la progressione di placca;
- 5) raccolta di dati utili per la definizione, la costruzione e lo sviluppo del dispositivo biomedicale.

Fasi del progetto

Per rispondere alla diversa tipologia di informazioni necessarie per lo sviluppo di ARTool, con la formazione di una squadra di ricerca multidisciplinare, sono state individuate fasi diverse all’interno di ARTreat. È stato messo a punto un protocollo in vitro in bioreattore su cellule endoteliali umane stabilizzate sottoposte a diverso “shear stress” per valutarne le modificazioni dell’espressione genica di recettori e molecole proteiche indotte dalle variazioni di flusso. Con l’impiego di GeneChip[®], Human Genome Arrays (Affimetrix), che permette la valutazione di oltre 47.000 trascritti, inclusi i 38.500 geni umani ormai ben caratterizzati, ARTreat sta investigando e caratterizzando processi molecolari specifici che coinvolgono la risposta endoteliale allo shear stress laminare, disturbato, ed in presenza di un corpo estraneo rappresentato dallo stent.

Mentre a Cambridge i ricercatori sperimentali hanno in programma un modello di aterosclerosi carotidea nel coniglio, al CNR di Pisa è stato messo a punto un modello di induzione di aterosclerosi nel maiale di fattoria. Come riportato nello schema della tabella I, è stato effettuato uno studio su tre gruppi di animali a diverso regime dietetico.

In tutti gli animali in studio è prevista la caratterizzazione bioumorale: nei Gruppi I e II i prelievi per esami ematici e per la caratterizzazione della popolazione monocitaria sono stati effettuati una sola volta dopo i due mesi di stabulazione, in anestesia generale, prima dello studio invasivo. Nel Gruppo III invece è stato possibile eseguire un doppio prelievo (controllo interno), prima della fase sperimentale di induzione della lesione endoteliale intracoronarica e dopo i due mesi di dieta all’inizio dell’esecuzione dello studio finale. Alla fine dell’esecuzione dello studio finale, dopo il sacrificio degli animali, sono stati effettuati prelievi di organi e tessuti per la successiva valutazione istologica e immunoistochimica, oltre a determinazioni di biologia molecolare.

Tabella I Protocollo sperimentale nel maiale di fattoria

Gruppo I Controllo n. 5	Dieta standard per 2 mesi	Studio finale: Coronarografia / IVUS / Studio riserva coronarica
Gruppo II Trattati n. 5	Dieta iperlipemica per 2 mesi (continuativi)	Studio finale: Coronarografia / IVUS / Studio riserva coronarica
Gruppo III Lesione n. 7	Dieta iperlipemica per 2 mesi (a settimane alterne)	Primo studio (pre-dieta): Coronarografia / Lesione coronarica con PTCA* Secondo studio (post-dieta): Coronarografia / IVUS / Studio riserva coronarica

*PTCA: lesione endoteliale in arteria discendente anteriore con catetere a palloncino per angioplastica coronarica

In figura 1 è rappresentato un esempio di preparato istologico del tratto prossimale dell'arteria discendente anteriore di un animale di controllo in dieta standard.

In figura 2 sono invece rappresentate sezioni istologiche ottenute in un animale mantenuto a dieta iperlipemica del Gruppo II.

Le fasi iniziali dell'aterosclerosi indotta dalla dieta, caratterizzate mediante tecniche istologiche e immunoistochimiche, saranno correlate con i valori di shear stress locale, calcolati con tecnica Fluido Dinamica Computazionale (CFD).

Per costruire ARTool e fare una prima verifica di affidabilità, oltre ai modelli sperimentali in vitro e in vivo, è previsto l'arruolamento e la caratterizzazione di 36 pazienti di cui 12 con aterosclerosi coronarica e 24 con aterosclerosi carotidea. Le tre Unità di Ricerca Clinica hanno definito i criteri di arruolamento per cerca-

re di evitare la co-presenza di duplice patologia, escludendo per i pazienti con patologia carotidea i soggetti con diabete o con sintomi anginosi e/o precordiale.

I protocolli clinici sono schematizzati in tabella II.

In tutti i pazienti al momento dell'arruolamento viene effettuato un prelievo di caratterizzazione bioumorale (emocromo, assetto lipidico) insieme con un prelievo specifico per integrine e recettori di LDL; quest'ultima valutazione viene ripetuta a sei mesi nei pazienti con aterosclerosi coronarica e a sei e dodici mesi nei pazienti con aterosclerosi carotidea.

Dati sulla popolazione generale

Il reperimento dei dati di popolazione generale relativi a soggetti con lesioni aterosclerotiche distrettuali costituisce una delle fasi più

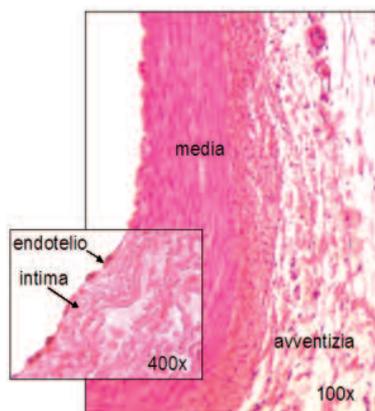


Figura 1 Preparato istologico di coronaria discendente anteriore di maiale mantenuto a regime di dieta standard (controllo). Colorazione: ematossilina-eosina. Ingrandimenti 100x e 400x.

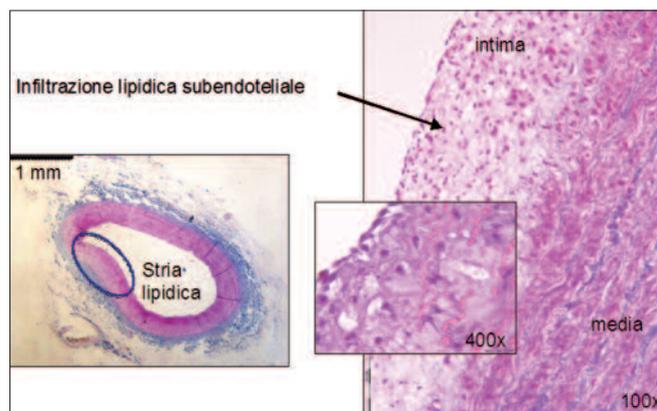


Figura 2 Preparato istologico di coronaria discendente anteriore prossimale di maiale mantenuto a regime di dieta iperlipemica per 2 mesi (Gruppo II). L'immagine a piccolo ingrandimento (a sinistra) mostra una lesione aterosclerotica precoce subintimale (stria lipidica e ispessimento intimale). Le immagini a medio ed alto ingrandimento evidenziano l'infiltrazione lipidica subendoteliale e la presenza di cellule schiumose. Colorazione: tricromica di Mallory.

Tabella II Protocolli di diagnostica strumentale nelle tre Unità di Ricerca Clinica

Aterosclerosi coronarica CNR-Pisa: 12 pazienti	TAC iniziale / Coronarografia con IVUS e studio della riserva	Dopo 6 mesi TAC e/o Coronarografia con IVUS e studio della riserva
Aterosclerosi carotidea Cambridge: 12 pazienti	RMN iniziale	RMN a 6 e 12 mesi
Aterosclerosi carotidea Parma: 12 pazienti	TAC iniziale / Ecocolordoppler	TAC a 12 mesi Ecocolordoppler a 6 e 12 mesi

TAC: tomografia assiale computerizzata; RMN: risonanza magnetica nucleare

critiche: infatti solo recentemente sono state esaminate coorti di pazienti con doppia valutazione angiografica per procedure interventistiche e impianto di stent medicati, dai quali è possibile ricavare informazioni su evoluzione o meno di lesioni aterosclerotiche coronariche nel tempo². Il National Heart, Lung and Blood Institute Dynamic Registry costituisce una banca dati importante per mettere a fuoco i processi di progressione dell'aterosclerosi umana. Anche la banca dati dell'istituto di Fisiologia Clinica, con il lungo periodo di follow up di pazienti cardiopatici ischemici³⁻⁵, può costituire una fonte preziosa di informazioni per ARTreat e verrà utilizzata per fornire nuove conoscenze mediante data mining di database eterogenei.

Unire informazioni cliniche generali sulla vulnerabilità del paziente a valutazioni di caratteristiche di placche aterosclerotiche e della loro vulnerabilità insieme con dati di screening genetico (Progetto FIRB GENOCOR⁶) permetterà una definizione migliore delle informazioni necessarie per la costruzione di ARTool.

Ad integrazione di tutto questo verranno utilizzati studi di modellistica dei flussi (CFD) e del ruolo del maggiore o minore shear stress locale nei distretti vascolari esplorati con le tecniche d'immagine sopra citate, nel predire la localizzazione delle lesioni aterosclerotiche^{7,8} insieme con modelli di adesione cellulare, penetrazione e trasferimento di massa locale⁹⁻¹¹.

Quest'ultima metodologia dovrebbe fornire informazioni sulle sedi coronariche o carotidee

prone allo sviluppo di placche potenzialmente vulnerabili, con un impatto rilevante dal punto di vista decisionale e prognostico.

Un'analisi appropriata dei dati eterogenei raccolti nei gruppi pilota di pazienti arruolati durante il progetto potrà completare lo scenario di informazioni richieste, in quanto verranno raccolte misure molteplici dalla diagnostica per immagini (nel gruppo coronarico: TAC, angiografia bidimensionale, flussi, "virtual histology") dati clinici e bioumorali, molecole di adesione e di espressione genica.

Conclusioni

Attualmente in cardiologia il percorso diagnostico terapeutico nel paziente si basa sulla prevenzione primaria e secondaria, sulla individuazione di lesioni aterosclerotiche critiche emodinamicamente significative, su procedure interventistiche delle lesioni "target" e infine sulla valutazione prognostica in generale. Dopo il progetto ARTreat questo percorso potrebbe modificarsi e diventare "protezione" primaria, individuazione di lesioni vulnerabili, eventuale indicazione di trattamento di lesioni "non-target", valutazione prognostica specifica del singolo paziente.

In prospettiva quindi, diversamente da altri trial clinici di diagnostica per immagini, ARTool potrebbe permettere il disegno e la realizzazione di trial basati su dati eterogenei, individuare informazioni di fisiopatologia e clinica paziente-specifiche, fornire infine conoscenza utile per la popolazione generale.

BIBLIOGRAFIA

1. TOWARDS VIRTUAL PHYSIOLOGICAL HUMAN: Multilevel modelling and simulation of the human anatomy and physiology – White Paper – edited by DG INFSO & DG JRC – November 2005. http://europa.eu.int/information_society/activities/health/docs/events/barcelona2005/ec-vph-white-paper2005nov.pdf
2. GLASER R, SELZER F, FUXON DP et Al: Clinical progression of incidental, asymptomatic lesions discovered during culprit vessel coronary intervention. *Circulation* 2005;111:143-149
3. CARPEGGIANI C, DALMIANI S, TADDEI A et Al: Use of an electronic medical record in a department of cardiology. *Computers in Cardiology* 2000;291-294
4. CARPEGGIANI C, COCEANI M, LANDI P et Al: ABO blood group alleles: A risk factor for coronary artery disease. An angiographic study. *Atherosclerosis* August 2010;211(2):461-466
5. CRUZ-CORREIA RJ, VIEIRA-MARQUES PM, FERREIRA AM et Al: Reviewing the integration of patient data: how systems are evolving in practice to meet patient needs. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 2007;7:14.doi:10.1186/1472-6947-7-14
6. http://www.ricercaitaliana.it/firb/dettaglio_firb_en-RBLA05ACJZ.htm
7. OLGAC U, KURTCUOGLU V, POULIKAKOS D: Computational modeling of coupled blood-wall mass transport of LDL: effects of local wall shear stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:H909-H919
8. OLGAC U, POULIKAKOS D, SAUR SC et Al: Patient-specific three-dimensional simulation of LDL accumulation in a human left coronary artery in its healthy and atherosclerotic states. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;296:H1969-H1982
9. ETHIER CR: Computational modeling of mass transfer and links to atherosclerosis. *Annals of Biomedical Engineering* 2002;30(4):461-471
10. IBRAGIMOV AI, MCNEAL CJ, RITTER LR et Al: A mathematical model of atherogenesis as an inflammatory response. *Math Med Biol* 2005;22(4):305-333
11. STACHOWSKA E, GUTOWSKA I, DOLEGOWSKA B et Al: Exchange of unsaturated fatty acids between adipose tissue and atherosclerotic plaque studied with artificial neural networks. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004;70(1):59-66

SENSORISTICA ED ASSISTENZA REMOTA DEL CUORE ARTIFICIALE: IL PROGETTO SENSORART

Maria Frigerio¹, Raffaele Caruso¹, Andrea Garascia¹, Luigi Martinelli¹, Oberdan Parodi¹, Maria Giovanna Trivella²

¹ Dipartimento Cardiovascolare "A. De Gasperis", Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda-Milano

² Istituto di Fisiologia Clinica, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pisa

Questo progetto è finanziato nell'ambito del 7° programma quadro della Comunità Europea (FP7/2007-2013) Grant Agreement no. 248763 (SensorART Project)

Introduzione

Il progetto SensorART è un progetto ICT (Information and Communication Technology) finanziato dalla Comunità Europea (CE) nell'ambito del 7° programma-quadro (7th Framework Program: 7FP), che ha per oggetto i pazienti portatori di dispositivi di assistenza meccanica al circolo (Mechanical Circulatory Support Devices – MCSD).

Il titolo completo del progetto è "A remote controlled Sensorized Artificial heart enabling patients empowerment and new therapy approaches": il titolo include gli aspetti principali del progetto:

- la ricerca di sensori utilizzabili nei pazienti portatori di MCSD;
- lo sviluppo di tecniche nuove per il monito-

raggio e il trattamento dei pazienti portatori di MCSD;

- lo sviluppo di strategie (relazionali e tecnologiche) per aumentare l'autonomia e la consapevolezza dei pazienti portatori di MCSD.

Partecipano al progetto tredici organizzazioni europee, elencate nella tabella I: sono compresi università, ospedali, centri di ricerca, imprese private implicate nello sviluppo di MCSD e di sistemi di comunicazione. A questi si aggiunge un partner esterno giapponese, TWINS (Tokyo Women's Medical University/Waseda University Joint Institution for Advanced Biomedical Sciences), con esperienza trentennale nel campo dei sistemi di assistenza circolatoria, e attualmente coinvolto nella validazione di un nuovo dispositivo di assistenza al ventricolo sinistro (VAD: Ventricular Assist Device) denominato EVAHEART, in sperimentazione sia in Giappone sia negli Stati Uniti^{1,2}.

Tabella I Elenco dei partner del progetto SensorART

Partner	Paese
Consiglio Nazionale delle Ricerche, CNR, Pisa (coordinatore)	Italia
Scuola Superiore di Studi Universitari e di Perfezionamento Sant'Anna, Pisa	Italia
CircuLite GmbH	Germania
A.O. Ospedale Niguarda-Ca' Granda	Milano
Katholieke Universiteit, Leuven	Belgio
Implemental Systems SL	Spagna
Foundation for Research and Technology Hellas	Grecia
Université Claude Bernard, Lione	Francia
Dataset Bilgi Sistemleri AS	Turchia
Institute of Biocybernetics and Biomedical Engineering. Polish Academy of Sciences	Polonia
Velti Anonymos Etairia Proionton Logismikou & Synafon Proionton & Ypiresion	Grecia
INTRAROM S.A.	Romania
Bangor University	Regno Unito

Scopo di questa relazione è presentare il problema clinico, un riassunto del progetto (per la cui descrizione si rimanda al sito web: www.sensorart.eu) e il ruolo al suo interno di questo Ospedale. Verranno poi discussi gli aspetti originali e le implicazioni della partecipazione dell'Ospedale a un progetto di questo tipo.

Il problema clinico

Uno studio randomizzato ha dimostrato ormai quasi dieci anni fa che l'impianto di un VAD è una terapia efficace nel ridurre la mortalità dei pazienti con insufficienza cardiaca refrattaria, dipendenti da terapia inotropica e.v., non candidabili a trapianto di cuore (TxC)³. I risultati degli impianti dei dispositivi attualmente in uso sono più favorevoli, specie nel contesto del ponte al trapianto, che prevede un periodo di assistenza più limitato^{4,6}. La mortalità precoce è dovuta soprattutto a insufficienza multiorgano (MOSF: MultiOrgan System Failure)

ed è correlata alla gravità del quadro preoperatorio⁴. Una ristretta minoranza di pazienti va incontro nel tempo a un recupero della funzione cardiaca, con possibilità di rimuovere il sistema di assistenza; questa evenienza è rara, al di fuori dei casi di miocardite acuta^{7,9}. Secondo alcuni, la riduzione del lavoro del ventricolo sinistro mediante un'assistenza parziale potrebbe favorire il recupero in misura maggiore rispetto all'assistenza totale^{10,11}. Uno dei partner del progetto SensorART è il produttore di un MCSD disegnato per un supporto parziale a lungo termine, indirizzato a pazienti con insufficienza cardiaca avanzata ma non estrema, per i quali il supporto parziale potrebbe non essere sufficiente^{12,13}. Dato lo scarso numero di donatori di cuore in rapporto ai potenziali riceventi, i candidati a trapianto trattati con VAD idonei al supporto prolungato restano a lungo in attesa e, almeno nel nostro Centro, vengono trapiantati quasi solo nel caso di una complicanza correlata al sistema, rappresentata più frequentemente da un'infe-

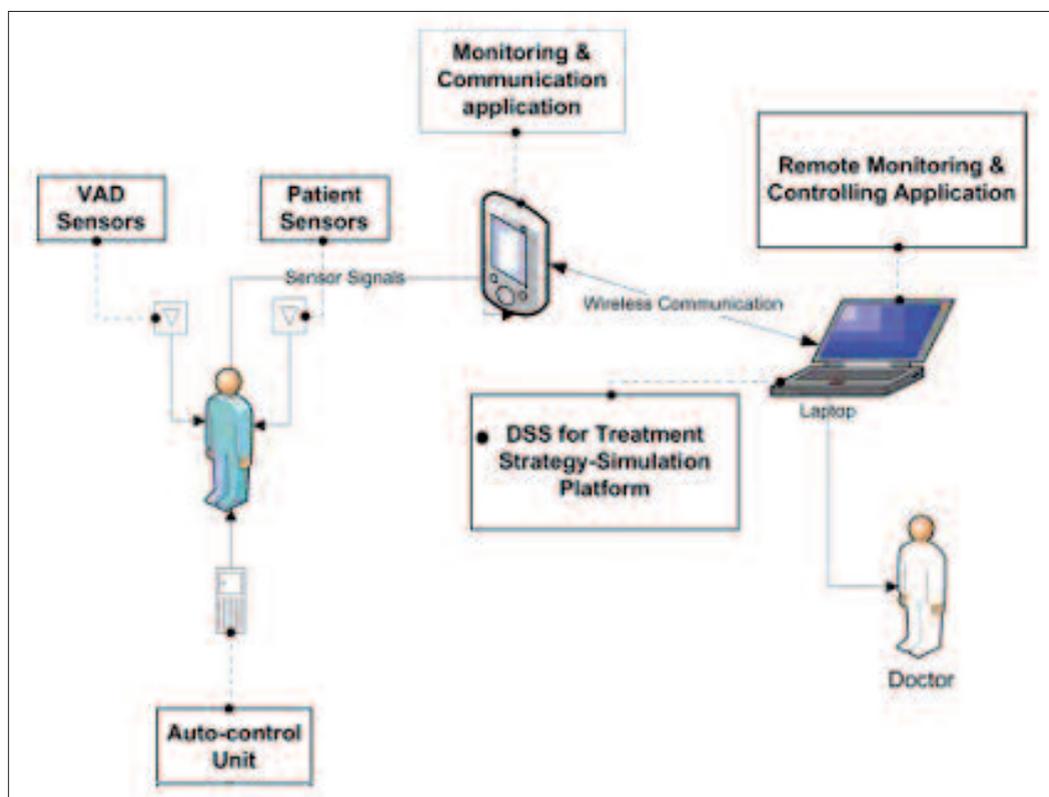


Figura 1 Schema del progetto SensorART.

DSS: Decision Support System; VAD: Device di assistenza ventricolare

zione. Oltre alle infezioni, le complicanze maggiori nei pazienti in assistenza con VAD sono le emorragie e le tromboembolie, specie se a localizzazione endocranica. Tutti i pazienti infatti richiedono terapia anticoagulante, in alcuni casi associata a terapia antiaggregante, a tempo indeterminato.

Nelle diverse fasi della cura dei pazienti trattati con MCSD si identificano dunque i seguenti problemi:

- previsione del rischio e diagnosi precoce di MOSF: utile a comprendere i meccanismi di malattia e a sviluppare strategie di cura;
- monitoraggio della risposta emodinamica all'impianto di VAD: utile a ottimizzare la regolazione del dispositivo e la terapia farmacologica, anche allo scopo di facilitare per quanto possibile il recupero, nonché a riconoscere precocemente un eventuale malfunzionamento del dispositivo stesso;
- monitoraggio della terapia anticoagulante;
- familiarizzazione e adattamento del paziente alla vita con il dispositivo, non solo in termini di acquisizione delle competenze di base (ricarica e sostituzione delle batterie, riconoscimento degli allarmi, medicazione del punto di ingresso del cavo di alimentazione), ma anche e soprattutto in termini di accettazione della dipendenza dalla macchina, che spesso è difficile da ottenere e mantenere nel lungo periodo;
- estensione delle competenze del personale sanitario nella gestione dei portatori di VAD, in modo da facilitare l'accesso alle cure appropriate dei pazienti che risiedono lontano dai Centri specializzati.

Il progetto SensorART nelle sue diverse articolazioni si propone di cercare soluzioni per i problemi sopraelencati.

Riassunto del progetto

Il progetto SensorART è orientato alla gestione e al trattamento in remoto dei pazienti con insufficienza cardiaca che hanno ricevuto l'impianto di un MCSD. Il progetto esplora innovazioni nel campo dell'ICT riguardo a:

- sensori permanenti o per uso estemporaneo, eventualmente inseriti nel MCSD;
- sistemi di controllo portabili, leggeri;
- algoritmi intelligenti per l'elaborazione dei

segnali, la presentazione e la trasmissione dei dati, l'autoregolazione e la regolazione a distanza del sistema MCS.

La piattaforma SensorART vuole essere aperta, espandibile, e in grado di operare in associazione con diversi modelli di VAD/MCS.

Nella piattaforma SensorART verranno integrati i seguenti moduli.

1. *Sensori*: relativamente a parametri emodinamici e biochimici (es. pressione di riempimento, pressione polmonare, flusso aortico, marker di infiammazione, peptidi natriuretici). Verranno progettati per monitorare l'interazione tra il paziente e il dispositivo.
2. *Acquisizione e trattamento del segnale*: verrà sviluppato un software che raccolga i segnali di tutti i sensori e li presenti in una forma comprensibile al paziente in un piccolo strumento portatile, come un palmare o uno smartphone. I dati verranno forniti in tempo reale e come trend, con accesso ai dati storici.
3. *Sistema di controllo*: verrà sviluppata un'unità hardware che contenga algoritmi per l'autoregolazione del VAD, con il quale comunicherà in modalità wireless. Si prevede che questa unità possa essere in grado di regolare automaticamente il flusso fornito dal VAD, di monitorare il consumo di energia e gli altri parametri cruciali relativamente al funzionamento del VAD, generando gli allarmi necessari, graduati in base al livello di gravità. Verrà costruito un prototipo di questa unità.
4. *Sistema di controllo remoto*: verrà progettato un software installabile su personal computer, palmare o smartphone a disposizione degli specialisti. Il software sarà in grado di monitorare a distanza (in remoto) il funzionamento del VAD e lo stato del paziente. In questo modo, lo specialista sarà in grado di ricevere eventuali messaggi di allarme e di porre in atto le azioni appropriate.
5. *Sistema di supporto alla decisione*: verrà sviluppata una piattaforma di supporto per il personale per decidere la migliore strategia per ciascun paziente. Includerà una componente di simulazione, costituita a partire da banche dati, per dare agli specialisti e al personale in formazione la possibilità di prevedere il comportamento del paziente dopo l'impianto di VAD e in rapporto a variazioni di altri parametri.

Ruolo dell'AO Ospedale Niguarda Ca' Granda

Il nostro Ospedale è coinvolto nel progetto grazie all'esperienza clinica e chirurgica nell'impianto di MCSD e nel follow-up dei pazienti operati, e alla sinergia tra équipe clinico-chirurgica e ricercatori, che hanno portato alla pubblicazione di risultati clinici^{6, 14} e di studi originali sul rapporto tra stato redox, mediato-

ri e markers dell'infiammazione ed esito, con particolare riferimento allo sviluppo di MOSF nel primo postoperatorio^{15, 16}.

I compiti di questo Ospedale all'interno del progetto sono riassunti nella tabella II. Si è preferito lasciare la terminologia inglese e aggiungere una breve spiegazione. In sintesi, il ruolo di questo Ospedale è quello di:

- costituire l'interfaccia clinica, attraverso l'esperienza maturata e un database costruito

Tabella II Ruolo dell'AO Ospedale Niguarda Ca' Granda nel progetto SensorART

WP	Task	Descrizione	Ruolo	Mesi
2	2.1	Dissemination: diffusione del progetto e dei suoi risultati: – nell'ambiente scientifico (partecipazione a convegni, pubblicazioni su riviste, organizzazione di meeting "ad hoc") – presso i potenziali interessati (organizzazioni sanitarie, imprese di bioingegneria e ICT, anche tramite la Comunità Europea) – presso il pubblico (sito web, media)	Leader	1-48
3	3.1	Users' Requirements Analysis (URA): analisi dei bisogni delle parti interessate: – personale sanitario dei centri specialistici – personale sanitario non specializzato – pazienti e loro familiari – tecnici delle aziende fornitrici di MCS allo scopo di identificare: • i parametri più importanti che potrebbero essere rilevati mediante sensori • le informazioni da inserire nel sistema di monitoraggio del paziente e da trasmettere al sistema di monitoraggio specialistico • la strutturazione del programma di supporto alla decisione clinica	Leader	1-30
	3.2	Clinical Validation Plan: validazione dei parametri identificati nell'URA iniziale: – database retrospettivo e prospettico dei dati clinici, emodinamici e biochimici – questionari per i pazienti e il personale	Leader	1-15
	3.3	Research on Biomarkers: ricerca sui biomarcatori correlati all'esito dell'impianto di VAD (citokine, markers di infiammazione, parametri coagulativi, BNP)	Participant	3-21
7	7.1	Patient's monitoring application: parametri derivati dai sensori da rendere disponibili al paziente, modalità di presentazione, livelli di allerta/allarme	Participant	1-36
	7.2	Specialist's monitoring application: modalità di trasmissione e presentazione dei dati, e di comunicazione di feedback al paziente	Participant	1-36
8	8.1	Heart simulation platform: costituzione di una piattaforma informatica di simulazione del comportamento del sistema paziente/VAD in diverse condizioni	Participant	6-24
	8.2	Decision support system: a partire dal precedente, costruire un percorso di supporto alla decisione clinica in merito a: – regolazione del VAD – terapia farmacologica	Participant	3-36
9	9.1	Training application: a partire da 8.1. e 8.2, sviluppo e utilizzo della piattaforma per la formazione del paziente	Participant	18-36
	9.2	Training for medical staff: come sopra, per la formazione del personale medico e infermieristico	Leader	37-42
11	11.3	Clinical validation: validazione dei sistemi di monitoraggio e supporto alla decisione in rapporto a: – esito e complicanze – costi	Leader	36-42

WP: work package, ovvero i blocchi di attività nei quali si articola il progetto di ricerca; Task: compito, ovvero le componenti dei work packages; BNP: peptide natriuretico di tipo B; ICT: information and communication technology; MCS: sistema di assistenza circolatoria (Mechanical Circulatory Support); VAD: sistema di assistenza ventricolare (Ventricular Assist Device)

ad hoc, nei confronti dei partner accademici e industriali (produttori di MCS, sensoristica) e ICT;

- fornire le opportunità e modalità di verifica della performance dei sistemi di monitoraggio e di supporto alla decisione.

Si sottolinea che nel periodo di studio non è prevista l'applicazione dei risultati della ricerca ai pazienti: questo riguarda non solo i sensori, ma anche i sistemi di monitoraggio e supporto alla decisione clinica. Verrà invece valutata la performance dei sistemi di formazione del personale sanitario.

Aspetti originali del progetto SensorART

Uno degli aspetti interessanti del progetto SensorART è che si tratta di un programma di ricerca in ambito medico che ha ottenuto un finanziamento europeo come progetto ICT. Il ruolo dell'ICT in medicina si sta rapidamente espandendo: si pensi agli sviluppi nel campo dell'informatizzazione della documentazione clinica, dell'elaborazione delle immagini, del monitoraggio continuo e a distanza in ambito cardiologico. A questo riguardo, ricordiamo che in cardiologia la telemedicina si è sviluppata a diversi livelli: dallo screening del dolore toracico (mediante trasmissione a centri esperti dell'elettrocardiogramma eseguito in soggetti sintomatici), a programmi strutturati di sorveglianza del compenso e di ottimizzazione terapeutica dell'insufficienza cardiaca^{17, 18}, al follow-up in remoto dei portatori di pacemaker e defibrillatori impiantabili¹⁹. Il programma di TxC del Herzzentrum di Berlino, uno dei maggiori programmi in Europa, utilizza la trasmissione in remoto del segnale elettrocardiografico ottenuto tramite un elettrodo intramiocardico impiantato al momento dell'intervento, come metodica routinaria di monitoraggio non invasivo del rigetto²⁰. Lo sviluppo della telecardiologia necessita di una tecnologia affidabile e facile da utilizzare per il paziente e della competenza dello staff di cura; il vantaggio più evidente della telecardiologia è rappresentato dalla possibilità di seguire il paziente a distanza, riducendo il consumo di tempo e di denaro per il paziente e al contempo garantendogli l'assistenza specialistica. I possibili vantaggi della presenza di sistemi che non si limitano a

trasmettere dati, ma includono algoritmi che valutano in automatico le condizioni del paziente e suggeriscono (o praticano) gli eventuali interventi terapeutici sulla base dei parametri rilevati sono:

- approccio sistematico e riproducibile al problema;
- rapidità di riconoscimento del problema (in tempo reale in caso di monitoraggio continuo);
- accorciamento dei tempi tra riconoscimento del problema e proposta (ed eventualmente messa in pratica) delle soluzioni terapeutiche.

È evidente che, perché i potenziali vantaggi diventino reali, è necessario che gli algoritmi siano costruiti sulla base di variabili rilevanti, correttamente misurate e interpretate, non solo individualmente o su base gerarchica, ma anche, nella maggior parte dei casi, tenendo conto dell'associazione tra le variabili e del peso relativo di ciascuna in rapporto alle altre. Le decisioni mediche si basano in genere su un metodo di questo tipo, che tuttavia non è sistematizzato né formalmente validato nella maggior parte dei casi. Il progetto SensorART include tra i suoi obiettivi lo sviluppo di sistemi integrati di ICT e di telemedicina articolati su più livelli:

- trasmissione dei dati rilevati dal dispositivo e dai sensori aggiuntivi dal paziente al Centro specialistico;
- algoritmi di supporto alla decisione;
- possibilità di regolazione a distanza delle impostazioni del dispositivo di assistenza da parte degli specialisti;
- possibilità di autoregolazione delle impostazioni del dispositivo di assistenza sulla base delle informazioni ricevute dal dispositivo e dai sensori aggiuntivi.

Con l'aiuto della piattaforma di simulazione sarà possibile perfezionare gli algoritmi e valutare quali livelli di autoregolazione possono essere considerati affidabili e adeguati. Inoltre va tenuto presente che il trattamento dei pazienti assistiti con VAD non si limita alla terapia anticoagulante, alla verifica del funzionamento del dispositivo, e all'eventuale modifica della sua impostazione, ma include un trattamento farmacologico. Nei dispositivi di assistenza a flus-

so continuo attualmente in uso l'unico (o quasi) parametro di funzionamento del dispositivo regolabile è il numero di giri, che influenza la portata cardiaca. Alcuni dispositivi prevedono la possibilità di attivare o disattivare algoritmi anti-suzione (finalizzati cioè a evitare un eccessivo svuotamento del ventricolo sinistro, che porterebbe a una riduzione di portata), altri riducono periodicamente la portata per consentire il passaggio fisiologico di sangue attraverso l'aorta e mantenere un certo carico di lavoro per il ventricolo sinistro (il che, secondo alcune teorie, potrebbe facilitare il recupero della funzione cardiaca). Per il resto, si può intervenire per ottimizzare l'interazione tra il paziente e il dispositivo di assistenza con la modulazione farmacologica del pre- e del post-carico. Contemporaneamente, si cerca di facilitare il rimodellamento inverso con la terapia di antagonismo neuro-ormonale usuale per il trattamento dell'insufficienza cardiaca da disfunzione sistolica del ventricolo sinistro (ACE-inibitori e beta-bloccanti). Da qui l'importanza dell'integrazione tra gli algoritmi di autoregolazione del dispositivo di assistenza e la decisione clinica.

Un secondo aspetto di particolare interesse del progetto SensorART è rappresentato dallo sviluppo della sensoristica per la comprensione dei meccanismi di adattamento del circolo (variabili emodinamiche), della risposta infiammatoria e del sistema coagulativo (variabili biologiche) dopo l'impianto VAD/MCSD. In cardiologia, nel campo dell'insufficienza cardiaca, la ricerca sui sensori si è applicata soprattutto a sistemi in grado di misurare la pressione polmonare^{21,22}. Recentemente è stato dimostrato il vantaggio della monitorizzazione della pressione polmonare attraverso un dispositivo impiantabile nel ridurre le ospedalizzazioni nei pazienti con insufficienza cardiaca avanzata²². L'utilità della monitorizzazione di un parametro indiretto come l'impedenza toracica, correlata al contenuto di fluidi nei polmoni, per migliorare gli esiti clinici è oggetto di studio²³. L'impianto di un VAD ha come primo obiettivo il ripristino di una portata adeguata, che in genere si associa a un'immediata riduzione della pressione capillare e, in tempi variabili, alla normalizzazione della pressione polmonare. Da qui l'interesse per l'associazione di sensori emodinamici ai dispositivi di

MCS, per verificare l'ottenimento e la persistenza del risultato, per ottimizzare la terapia farmacologica, e per riconoscere precocemente gli eventuali malfunzionamenti. L'insufficienza cardiaca cronica avanzata e la bassa portata che caratterizzano i pazienti che vanno incontro all'impianto di VAD si accompagnano a un'attivazione proinfiammatoria. L'impatto dell'intervento, il sovraccarico ventricolare destro che spesso consegue al ripristino della portata sinistra, l'alterazione del flusso periferico e del microcircolo determinata dall'impiego di MCS a flusso continuo possono facilitare la stasi epatica e splancnica, con conseguente attivazione infiammatoria²⁴⁻²⁶. Il monitoraggio di parametri dell'infiammazione correlati all'esito dell'intervento potrebbe rivelarsi utile anche per la diagnosi precoce di infezioni, che sono tra le complicanze più frequenti nel breve e nel lungo termine.

Infine, un aspetto originale del progetto SensorART è l'attenzione al vissuto del paziente nell'interazione con il dispositivo MCS. Vivere con un VAD impone limitazioni e difficoltà oggettive, altera lo schema corporeo, e soprattutto realizza una dipendenza assoluta dal dispositivo, della quale il paziente è consapevole. Nonostante il progresso della tecnologia applicata ai VAD, la formazione ricevuta presso il Centro specialistico e le cure appropriate, il paziente teme l'eventualità di complicanze emorragiche, tromboemboliche, infettive, o correlate a malfunzionamento del dispositivo. Il progetto SensorART si propone di facilitare l'adattamento psicologico (il "coping" nella terminologia anglosassone) del paziente al VAD attraverso la sicurezza che può derivare dalla consapevolezza di un miglior controllo, anche quando si trovi a distanza dal centro specialistico.

Implicazioni della partecipazione al progetto SensorART per il Dipartimento Cardiovascolare e per l'Ospedale

In ambito sanitario, la ricerca è compito istituzionale delle università e degli IRCCS (Istituti di ricovero e cura di carattere scientifico), oltre che dei centri dedicati. Compito degli ospedali è l'assistenza e la cura, sulla base delle migliori evidenze e delle risorse disponibili. Tuttavia gli ospedali italiani, specie in campo car-

diologico, hanno dato un contributo attivo alla ricerca (basti pensare agli studi GISSI²⁷). C'è però una grande differenza tra la partecipazione a uno studio clinico multicentrico e quella a un progetto di ricerca europeo come il progetto SensorART. La prima è un'attività possibile a livello diffuso in periferia purché localmente vi siano la motivazione e una buona organizzazione di base, e il coordinamento fornisca l'assistenza e il supporto organizzativo (e possibilmente economico) adeguati; in pratica, si tratta di lavorare allo stesso modo dei propri pari (gli altri partecipanti alla ricerca) secondo regole e modalità che sono tutte già scritte. La seconda invece è una partnership attiva che richiede, tra l'altro, autonomia progettuale per

lo sviluppo dei compiti affidati alla propria organizzazione, capacità di relazionarsi con gli altri partner coinvolti nella ricerca e armonizzazione del lavoro richiesto dalla ricerca con le disposizioni regolatorie della propria organizzazione, anche in merito all'utilizzo delle risorse umane. Considerando la competenza clinico-chirurgica del Dipartimento dell'ambito della cura dello scompenso avanzato con MCS-D e la consuetudine a coniugare attività di assistenza e cura con l'attività di ricerca, grazie anche alla presenza nel Dipartimento di una sezione dell'Istituto di Fisiologia Clinica-CNR, riteniamo che la partecipazione dell'Ospedale al progetto SensorART rappresenti una sfida stimolante che siamo in grado di vincere.

BIBLIOGRAFIA

1. YAMAZAKI K, KIHARA S, AKIMOTO T et Al: EVA-HEART: an implantable centrifugal blood pump for long-term circulatory support. *Jpn Thorac Cardiovasc Surg* 2001;50:461-465
2. TAKATANI S, MATSUDA H, HANATANI A et Al: Mechanical circulatory support devices (MCS-D) in Japan: current status and future directions. *J Artif Organs* 2005;8:13-27
3. ROSE EA, GELIJNS AC, MOSKOWITZ AJ et Al: Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435-1443
4. HOLMAN WL, PAE WE, TEUTEMBERG JT et Al: INTERMACS: Interval analysis of registry data. *J Am Coll Surg* 2009;208:755-762
5. MILLER LW, PAGANI FD, RUSSEL SD et Al: Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *New Engl J Med* 2007;357:885-896
6. GARATTI A, BRUSCHI G, COLOMBO T et Al: Clinical outcome and bridge to transplant rate of left ventricular assist device recipient patients: comparison between continuous-flow and pulsatile-flow devices. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:275-280
7. BIRKS EJ, TANSLEY PD, HARDY J et Al: Left ventricular assist device drug therapy for reversal of heart failure. *N Engl J Med* 2006;355:1873-1884
8. MANCINI D, BENIAMINOWITZ A, LEVIN H et Al: Low incidence of myocardial recovery after left ventricular assist device implantation in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998;98:2383-2389
9. SIMON MA, PRIMACK BA, TEUTEMBERG J et Al: Left ventricular remodeling and myocardial recovery on mechanical circulatory support. *J Cardiac Fail* 2010;16:99-105
10. WANG J, TSUKASHITA M, NISHIMA T et Al: Chronic partial unloading restores, β -adrenergic responsiveness and reverses receptors down-regulation in failing rat hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:465-470
11. MOSCATO F, ARABIA M, COLACINO FM, NAIYANETR P, DANIELI GA, SCHIMA H: Left ventricle impedance control by an axial flow ventricular assist device: a potential tool for ventricular recovery. *Artif Organs* 2010;15 luglio - in corso di stampa
12. 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
13. MCCARTHY PM: Partial mechanical cardiac support: part of the solution or part of the problem? *J Am Coll Cardiol* 2009;54:87-88
14. BRUSCHI G, RIBERA E, LANFRANCONI M et Al: Bridge to transplantation with the MicroMed DeBakey ventricular assist device axial pump: a single centre report. *J Cardiovasc Med* 2006;7:114-118
15. CARUSO R, GARATTI A, SEDDA V et Al: Pre-operative redox state affects 1-month survival in patients with advanced heart failure undergoing left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:1177-1181
16. CARUSO R, TRUNFIO S, MILAZZO F et Al: Early expression of pro- and anti-inflammatory cytokines in left ventricular assist device recipients

- with multiple organ failure syndrome. *ASAIO J* 2010;56:313-318
17. McALISTER FA, STEWART S, FERRUA S, McMURRAY JJV: Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission. A systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:810-819
 18. FERRANTE D, VARINI S, MACCHIA A et Al: Long-term results after a telephone intervention in chronic heart failure. DIAL (Randomized trial on phone intervention in chronic heart failure) follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:372-378
 19. BURRI H, SENOUF D: Remote monitoring and follow-up of pacemakers and implantable cardioverter defibrillators. *Europace* 2009;11:701-709
 20. WARNECKE H, MULLER J, COHNERT T et Al: Clinical heart transplantation without routine endomyocardial biopsy. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:1093-1102
 21. BOURGE RC, ABRAHAM WT, ADAMSON PB: Randomized controlled trial of an implantable continuous hemodynamic monitor in patients with advanced heart failure – The COMPASS-HF Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1073-1079
 22. CardioMEMS Heart Sensor Allows Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in NYHA Class III Heart Failure Patients (CHAMPION) Trial. Presentation available at www.escardio.org/congresses/HF2010/slides-trials/Documents/HF2010-CHAMPION-Abraham.pdf (accesso il 10 giugno 2010)
 23. COWIE MR, CONRAADS V, TAVAZZI L, YU et Al: Rationale and design of a prospective trial to assess the sensitivity and positive predictive value of implantable intrathoracic impedance monitoring in the prediction of heart failure hospitalizations: the SENSE-HF trial. *J Card Fail* 2007;15:394-400
 24. HAMPTON CR, VERREIER ED: Systemic consequences of Ventricular Assist Devices: alterations of coagulation, immune Function, inflammation, and the neuroendocrine system. *Artif Organs* 2002;26:902-908
 25. MASAI T, SAWA Y, OHTAKE S, ET AL: Hepatic dysfunction after left ventricular mechanical assist in patients with end-stage heart failure: role of inflammatory response and hepatic microcirculation. *Ann Thorac Surg* 2002;73:549-555
 26. CROW S, JOHN R, BOYLE A et Al: Gastrointestinal bleeding rates in recipients of nonpulsatile and pulsatile left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:208-215
 27. TAVAZZI L, MAGGIONI AP, TOGNONI G: Participation versus education: the GISSI story and beyond. *Am Heart J* 2004;148:222-229

CHE COSA ABBIAMO IMPARATO SUL TRATTAMENTO DEL TRONCO COMUNE DAI TRIAL RANDOMIZZATI

Imad Sheiban, Dario Sillano, Vincenzo Infantino, Claudio Moretti, Giuseppe Biondi-Zoccai

Divisione di Cardiologia Interventistica, Università degli studi di Torino

Introduzione

La stenosi significativa (> 50% del diametro vasale di riferimento) del tronco comune è una condizione di frequente riscontro nei pazienti sottoposti a studio coronarografico per cardiopatia ischemica nota o sospetta¹, in particolare sembrerebbe interessare fino al 10% dei soggetti studiati con tale esame. Soventemente è espressione di un quadro di diffusa ateromasi pluridistrettuale e quindi si associa spesso ad una coronaropatia plurivasale che rende conto del rischio aumentato in questa categoria di pazienti.

La modalità di presentazione clinica è tipicamente l'angina pectoris a bassa soglia o ad insorgenza a riposo, anche se non di rado la prima manifestazione clinica di una stenosi critica del tronco comune può essere una sindrome coronarica acuta senza elevazione del tratto ST.

In considerazione della prognosi sfavorevole² in questa categoria di pazienti, oltre al controllo dei fattori di rischio coronarico ed alla terapia medica routinariamente utilizzata nella cardiopatia ischemica (agenti antiaggreganti, beta-bloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensinogeno o antagonisti dei recettori dell'angiotensina II e statine), viene comunque raccomandata la rivascolarizzazione per via percutanea o chirurgica.

La rivascolarizzazione chirurgica mediante bypass aorto-coronarico è tuttora considerata il gold standard per il trattamento della stenosi del tronco comune non protetto. Numerosi studi in letteratura fornivano dati ed evidenze che tale strategia terapeutica garantisse risultati superiori, se confrontata con l'angioplastica coronarica percutanea (PTCA) con solo pallone o con stent convenzionali non medicati, in termini di mortalità e morbilità a breve e lungo termine, correlabile in modo significativo

all'elevata frequenza di restenosi e rivascolarizzazioni ripetute. La recente introduzione degli stent medicati, che si sono dimostrati essere efficaci nel ridurre il tasso di restenosi, ha rivoluzionato il trattamento della stenosi critica del tronco comune, tanto che in numerosi centri viene correntemente eseguita PTCA con posizionamento di stent medicati nelle stenosi critiche del tronco comune.

Trattamento chirurgico

La strategia terapeutica considerata tuttora il gold standard e raccomandata dalle principali linee guida inerenti il trattamento della stenosi significativa del tronco comune è, come accennato in precedenza, l'intervento chirurgico di bypass aorto-coronarico con confezionamento di graft arteriosi mediante l'arteria mammaria interna e venosi con l'utilizzo delle vene safene.

In realtà, queste considerazioni erano valide nella precedente era delle PTCA effettuate con impianto di stent non medicati od eseguite con l'ausilio del solo pallone da angioplastica. L'infausta prognosi di questa categoria di pazienti trattati con terapia medica o con PTCA con solo pallone e stent convenzionali, in considerazione dei dati a breve e lungo termine dei vari studi pubblicati, faceva propendere quindi per la rivascolarizzazione chirurgica che garantiva una migliore sopravvivenza a lungo termine³⁻⁵. Tuttavia, un'elevata percentuale di pazienti con stenosi critica del tronco comune sono soggetti ad alto rischio cardiocirurgico, con un aumentato tasso di mortalità e di complicanze peri e post-procedurali. Questi pazienti, non di numero esiguo, rappresentano dei candidati alla PTCA con stenting, soprattutto alla luce dei risultati incoraggianti a medio termine mediante il posizionamento degli stent medicati, specie in caso di stenosi dell'ostio o del corpo del tronco comune⁶⁻⁹.

Trattamento percutaneo

L'avvento degli stent medicati ha largamente mutato il panorama mondiale per quanto riguarda l'angioplastica coronarica nella stenosi critica del tronco comune, infatti ha portato ad una marcata riduzione del tasso di restenosi e di rivascularizzazioni ripetute sulle lesioni ed i vasi precedentemente trattati. In precedenza considerato l'approccio terapeutico ottimale in paziente con controindicazione all'intervento chirurgico per un aumentato rischio operatorio correlato alle comorbidità esistenti o alla scarsa aspettativa di vita, oggi è invece ampiamente utilizzato. Il maggior successo procedurale e la ridotta frequenza di restenosi sono anche garantiti dall'ecografia intravascolare (IVUS), poiché tale metodica fornisce dati aggiuntivi riguardo la distribuzione e calcificazione della placca aterosclerotica, il coinvolgimento della biforcazione, ed una più precisa visualizzazione della corretta apposizione alla parete vasale e della postdilatazione dello stent, che spesso sono poco definite dal solo studio angiografico ed utili in particolare nelle lesioni distali, guidando così la scelta strategica della procedura stessa. Ancora dibattuto rimane il periodo della duplice terapia antiaggregante (acido acetilsalicilico e clopidogrel/ticlopidina) post-impianto di stent medicati, in particolare è consigliabile proseguire fino a 12 mesi in caso di sindromi coronariche acute o se utilizzate tecniche di impianto di stent complesse coinvolgenti la biforcazione; raramente risulta necessario proseguire tale terapia oltre i 12 mesi. Infine è raccomandabile un follow-up angiografico di routine con studio coronarografico di controllo a 12 mesi.

Confronto trattamento percutaneo vs chirurgico

Recenti trial e meta-analisi hanno comparato la rivascularizzazione percutanea con posizionamento di stent medicati rispetto al bypass aorto-coronarico in pazienti con stenosi critica del tronco comune⁹⁻¹¹.

Il trial non randomizzato MAIN-COMPAIRE (Revascularization for Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis: Comparison of Percutaneous Coronary Angioplasty versus Surgical Revascularization)¹² che comprendeva

2.240 pazienti con stenosi critica del tronco comune non protetto, aveva l'obiettivo di comparare la strategia di trattamento percutanea con stenting (stent medicato 71% vs stent convenzionale 29%) rispetto a quella chirurgica. A 3 anni di follow-up, i pazienti trattati con stent medicato erano associati ad una maggior frequenza di ripetizione della rivascularizzazione rispetto al bypass (10,3% vs. 2,6%, $p < 0.001$), ma senza alcuna differenza significativa in termini di mortalità (DES 7,9% vs. CABG 7,8%, $p = 0.45$) o degli end points combinati di morte, infarto miocardico o stroke.

Nel trial controllato randomizzato SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With TAXUS and Cardiac Surgery) erano inclusi circa 1.800 pazienti¹³ con malattia coronarica trivasale e/o del tronco comune non protetto. I soggetti sono stati randomizzati al trattamento con PTCA ed impianto di stent a rilascio di paclitaxel ($n = 903$; Taxus, Boston Scientific) oppure a rivascularizzazione chirurgica mediante bypass aorto-coronarico ($n = 897$). In particolare, ad 1 anno di follow-up il rischio di morte, infarto o ictus è risultato sovrapponibile nel gruppo con bypass (7,7%) e nel gruppo con PTCA (7,6%, $p = 0.98$), e simile efficacia e sicurezza si è dimostrata anche rispetto al rischio di morte (rispettivamente 3,5% vs 4,3%, $p = 0.37$), di infarto miocardico (3,2% vs 4,8%, $p = 0.11$), e di trombosi dello stent od occlusione sintomatica del graft (3,4% vs 3,3%, $p = 0.89$). D'altronde, il bypass è risultato nettamente superiore alla PTCA con stent nel ridurre il rischio di eventi avversi maggiori (12,1% vs 17,8%, $p = 0.0015$) e il rischio di rivascularizzazione ripetuta (5,9% vs 13,7%, $p < 0.001$), mentre la PTCA è risultata superiore al bypass in quanto associata ad un minor numero di eventi ischemici cerebrali (2,2% vs 0,6%, $p = 0.003$).

Nel complesso, questi risultati, insieme a quelli dei registri SYNTAX, mostrano che la PTCA con stent medicato offre a breve e medio termine dei risultati molto favorevoli nei pazienti con stenosi del tronco comune, specie quando questa non è associata a malattia multivasale diffusa. Qualora invece il burden aterosclerotico coronarico è esteso, la PTCA con stent medicati rimane gravata da un maggior numero di rivascularizzazioni rispetto al bypass. Tuttavia, anche in questi soggetti la PT-

CA riduce il rischio di ictus, e quindi in ogni caso la scelta del tipo di rivascolarizzazione (chirurgica o percutanea) nel soggetto con stenosi del tronco comune andrebbe individualizzata.

In numerosi altri studi non si evidenziano differenze tra PCI e CABG in termini di morte ed infarto miocardico, nonostante l'aumentata frequenza di stroke per il gruppo chirurgico e la minor necessità di ripetute rivascolarizzazioni con CABG. Altri studi invece hanno addirittura riportato simili frequenze di risultati combinati di morte, infarto miocardico e stroke, considerando quindi la PTCA come un'accettabile e talora preferibile alternativa al bypass aorto-coronarico^{12, 14-18}.

Nello studio ISAR-LEFT MAIN (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug-Eluting Stents for Unprotected Coronary Left Main Lesions)¹⁹, venivano confrontati i due tipi principali di stent medicati utilizzati nelle PTCA (sirolimus vs paclitaxel) in 607 pazienti, valutando la frequenza di morte, infarto miocardico e la necessità di ripetere la rivascolarizzazione. Ad un anno di follow-up non vi erano differenze statisticamente significative negli end points considerati (paclitaxel 13.6% vs sirolimus 15.8%; rischio relativo: 0.85, intervallo di confidenza 95%: 0.56-1.29), nelle restenosi angiografiche fino a 9 mesi di follow up (paclitaxel 16.0% vs sirolimus 19.4%, $p = 0.30$) e nelle rivascolarizzazioni ripetute sul tronco comune (paclitaxel 9.2% vs sirolimus 10.7%, $p = 0.47$); in particolare la frequenza a 2 anni, per entrambi i tipi di stent, di trombosi dello stent definita risultava essere minore dello 0.5% in assenza di nuovi eventi verificatisi oltre 30 giorni dalla rivascolarizzazione.

Dai dati presenti in letteratura si evince pertanto che, mentre i risultati a lungo termine della PTCA con stent medicato nel trattamento della stenosi del tronco comune rimangono tuttora oggetto di ricerca clinica, i risultati a breve e medio termine sono molto soddisfacenti e sovrapponibili in termini di rischio di morte, stroke o infarto se comparati con la chirurgia coronarica. La PTCA con stenting, rispetto al bypass aorto-coronarico, offre quindi una simile sopravvivenza a medio termine gravata da una minore mortalità periprocedurale in particolare nei pazienti ad alto rischio chirurgico, anche se il bypass garantisce un ri-

schio più basso di rivascolarizzazioni ripetute specie in caso di malattia coronarica diffusa e multivasale.

Ulteriori informazioni sul ruolo del trattamento percutaneo nella stenosi del tronco comune saranno comunque offerte dallo studio RITMO, uno studio osservazionale multicentrico dedicato proprio alla stenosi del tronco comune non protetto¹. Questo studio ha come scopo quello di analizzare la prevalenza e la prognosi della malattia del tronco comune non protetto, a prescindere dalle caratteristiche iniziali del paziente, e anche dal tipo di trattamento scelto dal curante. Proprio per questo, nessun paziente con stenosi del tronco comune verrà escluso, e quindi è auspicabile che lo studio RITMO, i cui primi risultati a 6-12 mesi di follow-up saranno disponibili nel 2011, possa fornire importanti informazioni sui pazienti con stenosi del tronco comune, con particolare attenzione su gruppi di soggetti poco o per nulla rappresentati negli studi randomizzati come il SYNTAX.

La sede della lesione del tronco comune è un altro elemento fondamentale da tenere in considerazione nella valutazione della strategia terapeutica ottimale. I pazienti con una lesione del tronco comune non coinvolgente la biforcazione distale, che rappresentano meno del 40% del totale dei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione percutanea, sono associati ad un elevato successo procedurale con risultati favorevoli a lungo termine rispetto a quelli con biforcazione coinvolta. Infatti in uno studio multicentrico di 147 pazienti con lesione ostiale o del corpo del tronco comune, trattati con PCI e stent medicato, la frequenza di morte cardiaca e di rivascolarizzazione ripetuta erano rispettivamente del 2.7% e dello 0.7% a circa 2,5 anni di follow up. La rivascolarizzazione della più frequente lesione in biforcazione del tronco comune è infatti tecnicamente più impegnativa ed è ancora in via di definizione la strategia di stenting ottimale. Una recente meta-analisi che include 17 trial sull'angioplastica del tronco comune non protetto identifica la biforcazione come il più importante predittore di rivascolarizzazioni ripetute e di eventi cardiaci avversi, con risultati meno incoraggianti se comparati con gli outcome della PTCA con posizionamento di stent medicati in lesioni del tronco comune non in biforcazione⁶⁻⁷.

Tabella I Registri e trials sul trattamento percutaneo del tronco comune non protetto

Autore, rivista, anno	Numero di pazienti	Durata dello studio (Mesi)	Decessi (%)	IMA (%)	Target Vessel Revascularization (%)	MACE (%)
de Lezo et Al, Am Heart J, 2004	52 SES	12	0	4	2	4
Agostoni et Al, Am J Cardiol, 2005	58 SES, PES	14	5	3	7	15,5
Chieffo et Al, Circulation, 2005	85 SES, PES; 64 BMS	6	4 DES, 14 BMS	NA	19 DES, 31 BMS	NA
Lee et Al, Cardiology, 2005	35 SES, 19 PES	6	1,9	0	1,9	3,7
Park et Al, J Am Coll Cardiol, 2005	102 SES, 121 BMS	12	0	7 SES, 8 BMS	2 SES, 17 BMS	8 SES, 26 BMS
Valgimigli et Al, Circulation 2005	95 SES or PES; 86 BMS	12	14 DES, 16 BMS	4 DES, 12 BMS	6 DES, 12 BMS	14 DES, 45 BMS
Wood et Al, Catheter Cardiovasc Interv, 2005	61 SES or PES, 100 BMS	6 DES, 12 BMS	0 DES, 9 BMS	NA	NA	13 DES, 46 BMS
Carrie et Al, EuroIntervention, 2006	49 PES, 57 BMS	12	0 PES, 7 BMS	2 PES, 1,8 BMS	2 PES, 26,3 BMS	4 PES, 35,1 BMS
Christiansen et Al, EuroIntervention, 2006	46 DES, 58 BMS	6	29,8	NA	9,6	25
Han et Al, Chin Med J, 2006	176 SES or PES; 34 BMS	12	5,1 DES, 8,8 BMS	1,1 DES, 2,9 BMS	10 DES, 15 BMS	11,4 DES, 26,5 BMS
Kim et Al, Am J Cardiol, 2006	116 SES	18	0	0	5,2	5,2
Migliorini et Al, Catheter Cardiovasc Interv, 2006	101 SES or PES	6	12,8	1	14	NA
Price et Al, J Am Coll Cardiol, 2006	50 SES	9	10	2	38	44
Sheiban et Al, EuroIntervention, 2006	72 SES, 69 BMS	12	0 SES, 0 BMS	0 SES, 0 BMS	13,6 SES, 24,3 BMS	2 yrs: 17 DES, 45 BMS
Chieffo et Al, Circulation, 2007	107 SES, 40 PES	886 +/- 308 days	4,1	3,4	1,4	11,4 DES, 26,5 BMS
Erglis et Al, J Am Coll Cardiol, 2007	50 PES, 50 BMS	6	2 PES, 2 BMS	9 PES, 14 BMS	2 PES, 16 BMS	13 PES, 30 BMS
Gao et Al, Am Heart J, 2008	220 SES or PES, 224 BMS	15	0,5 DES; 4,9 BMS	NA	5,9 DES, 11,6 BMS	9,5 DES, 16,5 BMS
Kim et Al, Am J Cardiol, 2008	63 SES	11,7	5,1 DES, 8,8 BMS	11	16	29
Meliga et Al, J Am Coll Cardiol, 2008	358 SES or PES	36	9,2	8,6	5,8	32,1
Palmerini et Al, Am J Cardiol, 2008	1111 DES, 342 BMS	24	7,8 DES, 19,6 BMS	3,2 DES, 6,7 BMS	11,8 DES, 16,1 BMS	NA
Carrie et Al, EuroIntervention, 2009	151 PES	12	4	3,3	2	10,6
Mehilli et Al, J Am Coll Cardiol, 2009	302 PES, 305 SES	24	10,4 PES, 8,7 SES	5,4 PES, 4,6 SES	9,2 PES, 10,7 SES	21,3 PES, 20,6 SES
Tamburino et Al, Eur Heart J, 2009	334 DES, 145 BMS	36	16,6 DES, 29,1 BMS	4,2 DES, 3,4 BMS	7,9 DES, 10,7 BMS	25 DES, 37,8 BMS

Anche la strategia di stenting utilizzata e la durata della doppia terapia antiaggregante sono importanti parametri da considerare. Alcuni trial indicano infatti una maggiore incidenza di morte cardiaca e di ripetute rivascularizzazioni quando vengono eseguite PTCA con posizionamento di duplice stent medicato rispetto a quelle con impianto di stent singolo²⁰.

Per quanto riguarda la durata della doppia terapia antiaggregante, dati in letteratura evidenziano un aumento delle trombosi dello stent se precocemente interrotta. Infatti in un recente studio osservazionale si è visto che la maggior parte degli eventi avversi si verifica quando la duplice terapia antiaggregante si interrompe entro 6 mesi, con un aumento del rischio di infarto miocardico e di morte cardiaca di circa quattro volte entro i 90 giorni dall'interruzione della terapia se comparati con periodi di tempo più lunghi.

In particolare, nel registro DELFT (Drug Eluting stent for LeFT main) la frequenza di trombosi dello stent definita/probabile a 3 anni era dell'1.7%, con soli due eventi avversi occorsi dopo i primi 30 giorni (1 trombosi definita ed 1 probabile)⁹.

Analogamente una recente meta-analisi di 731 pazienti sottoposti ad angioplastica con impianto di stent medicato per una stenosi critica del tronco comune non protetto ha identificato una frequenza di trombosi dello stent definita dello 0.5% con un solo evento tardivo e nessun evento oltre l'anno di follow-up.

Inoltre nello studio ISAR-LEFT MAIN, che ha valutato l'incidenza di trombosi dello stent definita in 607 pazienti, i risultati a 2 anni, comparando la PCI con stent medicati al sirolimus rispetto al paclitaxel, hanno dimostrato

che la frequenza era dello 0.5% e che non differiva significativamente a seconda del tipo di stent impiantato¹⁹. Nel sottogruppo di pazienti con malattia critica del tronco comune dello studio SYNTAX la frequenza di trombosi dello stent ad 1 anno con stent al paclitaxel era del 2.7% se confrontata con il 3.7% dell'occlusione del graft del bypass clinicamente manifesto ($p = 0.49$).

Infine, la durata ottimale della duplice terapia antiaggregante in pazienti con malattia critica del tronco comune trattata con PCI ed impianto di stent medicato ancora oggi è da definire con chiarezza, sebbene le linee guida attuali supportino il trattamento con acido acetilsalicilico e clopidogrel per almeno 12 mesi (classe I, livello di evidenza B).

Conclusioni

L'uso degli stent medicati durante PTCA ha permesso di ottenere risultati favorevoli sia a breve sia a medio termine nel trattamento percutaneo della stenosi del tronco comune, con incidenze di eventi avversi sovrapponibili a quelle del bypass aorto-coronarico. Numerosi dati presenti in letteratura suggeriscono che l'angioplastica coronarica con posizionamento di stent medicati sia un trattamento sicuro ed efficace. Anche se nei pazienti con malattia multivasale diffusa, la PTCA con stent medicati risulta ancora associata ad un maggior rischio di rivascularizzazioni ripetute e restenosi, i benefici di una minor invasività e un minor rischio di ictus peri-procedurale associati alla PTCA andrebbero attentamente considerati in questa categoria di pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. SHEIBAN I, SILLANO D, BIONDI-ZOCCHI G et Al: Current management of unprotected left main coronary artery disease: Run-in Survey of The RITMO (Registro Italiano sul Trattamento del tronco comune non protetto) study. *Int J Cardiol* 2009;137:74-75
2. 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
3. MEIER B: The first coronary angioplasties in Zurich. In: BERTRAND M, editor. The evolution of cardiac catheterization and interventional cardiology. St Albans, UK. *Iatric Press*; 2006:61-74
4. O'KEEFE JH JR, HARTZLER GO, RUTHERFORD BD et Al: Left main coronary angioplasty: early and late results of 127 acute and elective procedures. *Am J Cardiol* 1989;64:144-147

5. TAKAGI T, STANKOVIC G, FINCI L et Al: Results and long-term predictors of adverse clinical events after elective percutaneous interventions on unprotected left main coronary artery. *Circulation* 2002;106:698-702
6. BIONDI-ZOCCAI G, LOTRIONTE M, MORETTI C et Al: A collaborative systematic review and meta-analysis on 1278 patients undergoing percutaneous drug-eluting stenting for unprotected left main coronary artery disease. *Am Heart J* 2008;155:274-283
7. NAIK H, WHITE AJ, CHAKRAVARTY T, FORRESTER J, FONTANA G, KAR S, SHAH PK, WEISS RE, MAKKAR R: A meta-analysis of 3,773 patients treated with percutaneous coronary intervention or surgery for unprotected left main coronary artery stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2009 Aug;2(8):739-747. Review
8. CHIEFFO A, PARK SJ, VALGIMIGLI M et Al: Favorable long-term outcome after drug-eluting stent implantation in nonbifurcation lesions that involve unprotected left main coronary artery: a multicenter registry. *Circulation* 2007;116:158-162
9. MELIGA E, GARCIA-GARCIA HM, VALGIMIGLI M et Al: DELFT (Drug Eluting stent for LeFT main) Registry: Longest available clinical outcomes after drug-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery disease: the DELFT (Drug Eluting stent for LeFT main) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2212-2219
10. KANDZARI DE, COLOMBO A, PARK SJ, TOMMASO CL, ELLIS SG, GUZMAN LA, TEIRSTEIN PS, TAMBURINO C, ORMISTON J, STONE GW, DANGAS GD, POPMA JJ, BASS TA: Revascularization for unprotected left main disease: evolution of the evidence basis to redefine treatment standards. American College of Cardiology Interventional Scientific Council. *J Am Coll Cardiol* 2009 Oct 20;54(17):1576-1588
11. ALFONSO F: Left main coronary artery stenting: crossing the Rubicon. *J Am Coll Cardiol* 2009 May 12;53(19):1769-1772
12. SEUNG KB, PARK DW, KIM YH et Al: Stents versus coronary-artery bypass grafting for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2008;358:1781-1792
13. SERRUYS PW, MORICE MC, KAPPETEIN AP, COLOMBO A, HOLMES DR, MACK MJ, STÄHLE E, FELDMAN TE, VAN DEN BRAND M, BASS EJ, VAN DYCK N, LEADLEY K, DAWKINS KD, MOHR FW: SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009 Mar 5;360(10):961-972. Epub 2009 Feb 18
14. SHEIBAN I, SILLANO D, BIONDI-ZOCCAI G et Al: A prospective multicenter observational study on the management of unprotected left main coronary artery disease: rationale and design of the RITMO (Registro Italiano sul Trattamento del tronco coMune non protetto) study. *J Cardiovasc Med* 2008;9:826-830
15. SMITH SC JR., FELDMAN TE, HIRSCHFELD JW JR et Al: ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol* 2006;47:e1-121
16. TAGGART DP, KAUL S, BODEN WE et Al: Revascularization for unprotected left main stent coronary artery stenosis. Stenting or surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:885-892
17. SMITH CR: Surgery, not percutaneous revascularization, is the preferred strategy for patients with significant left main coronary stenosis. *Circulation* 2009;119:1013-1020
18. TEIRSTEIN PS: Percutaneous revascularization is the preferred strategy for patients with significant left main coronary stenosis. *Circulation* 2009;119:1021-1033
19. MEHILLI J, KASTRATI A, BYRNE RA et Al FOR THE ISAR-LEFT MAIN (INTRACORONARY STENTING AND ANGIOGRAPHIC RESULTS: Drug-Eluting Stents for Unprotected Coronary Left Main Lesions) Study Investigators. Paclitaxel-versus sirolimus-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1760-1768
20. PALMERINI T, MARZOCCHI A, TAMBURINO C et Al: Impact of bifurcation technique on 2-year clinical outcomes in 773 patients with distal unprotected left main coronary artery stenosis treated with drug eluting stents. *Circ Cardiovasc Interv* 2008;1:185-192

LA TROMBOSI DELLO STENT NEL MONDO REALE: FREQUENZA ED ELEMENTI PREDITTIVI

Alfonso Ielasi¹, Antonio Colombo^{1,2}

¹ *Unità Operativa di Emodinamica e Cardiologia Interventistica, IRCCS San Raffaele, Milano*

² *Unità Operativa di Emodinamica e Cardiologia Interventistica, EMO-GVM Centro Cuore Columbus, Milano*

1. Introduzione

Introdotti più di 20 anni fa¹, gli stent coronarici hanno migliorato la sicurezza e soprattutto l'efficacia dell'interventistica coronarica percutanea (PCI)². Tali dispositivi hanno ridotto la frequenza di fenomeni come l'occlusione coronarica acuta e la restenosi che avevano luogo con una certa frequenza dopo angioplastica convenzionale³⁻⁵. Tuttavia, l'impianto di stent a livello coronarico può favorire l'aggregazione piastrinica, sia acutamente che a distanza di tempo, determinando un'occlusione trombotica del vaso nel segmento trattato. Tale fenomeno, noto come trombosi intrastent (ST), ha rappresentato da subito il "tallone d'Achille" degli stent coronarici metallici (BMS) manifestandosi con frequenze oscillanti tra il 6 ed il 24% nelle prime casistiche riportate tra la metà degli anni ottanta ed i primi anni novanta^{4,6,7}.

La successiva introduzione del regime di doppia terapia antiaggregante (DTA) così come i continui miglioramenti tecnologici associati alla crescente esperienza degli operatori hanno determinato una progressiva riduzione dell'incidenza di ST fino ad attestarsi attualmente attorno all'1% entro 12 mesi dall'impianto⁸⁻¹⁶.

Sebbene rara, tuttavia la ST rimane una temibile complicanza associata ad elevata mortalità e morbilità inclusi gli infarti miocardici non fatali^{10,12,17}. Con l'avvento degli stent a rilascio di farmaco (DES) inoltre, sono sorte molte preoccupazioni riguardo la sicurezza a lungo termine di questi dispositivi alla luce di dati testimonianti fenomeni trombotici tardivi e molto tardivi (dopo il primo mese, fino ad anni dall'impianto) dovuti a fattori legati sia alle caratteristiche strutturali intrinseche allo stent che a variabili cliniche, biologiche ed angiografiche del paziente¹⁸⁻²⁴.

L'obiettivo di questo scritto è quello di fornire una revisione su incidenza e fattori predittivi della ST nel mondo reale rivolgendo particolare attenzione ai DES.

tivi della ST nel mondo reale rivolgendo particolare attenzione ai DES.

2. Definizione di trombosi intrastent secondo l'Academic Research Consortium

L'iniziale mancanza di un consenso universale sulla definizione di ST ha determinato ampie differenze relative all'incidenza di questo fenomeno riportata sia in registri dal mondo reale che in "trials" clinici. Ciò ha reso inizialmente difficile il confronto dei dati ottenuti da studi con diverse definizioni di ST.

Con l'obiettivo di definire universalmente il fenomeno descritto, un gruppo di autori dell'Academic Research Consortium (ARC) ha stabilito delle definizioni di ST (su cui esiste attualmente un consenso universale) in relazione a:

- a) tempo d'insorgenza del fenomeno dalla procedura indice;
- b) livello di evidenza del fenomeno²⁵.

In base a questi elementi la ST si definisce come acuta, subacuta, tardiva e molto tardiva in relazione al tempo (tabella I) e definita, probabile e possibile in base al livello di evidenza (tabella II).

3. Incidenza della trombosi intrastent

Da quando al Congresso della Società Europea di Cardiologia del 2006 sono stati presentati i dati che testimoniavano il potenziale rischio di eventi tardivi dopo impianto di

Tabella I Definizione di ST in relazione al tempo di insorgenza

Trombosi Intrastent Acuta	da 0 a 24 ore dopo l'impianto di stent
Trombosi Intrastent Subacuta	da 24 ore a 30 giorni dopo l'impianto di stent
Trombosi Intrastent Tardiva	da 30 giorni ad un anno dopo l'impianto di stent
Trombosi Intrastent Molto Tardiva	dopo un anno dall'impianto di stent

Tabella II Definizione di ST in relazione al livello di evidenza clinico-strumentale

Trombosi Intrastent Definita	<p>Conferma Angiografica Riscontro di trombo intrastent o entro un segmento di 5 mm prossimale o distale allo stent in presenza di almeno uno dei seguenti elementi entro un periodo di 48 ore dal riscontro:</p> <ul style="list-style-type: none"> – insorgenza acuta di sintomi ischemici a riposo; – modificazioni ECGrafiche suggestive per ischemia; – rialzo degli enzimi di miocardiocitolisi. <p>Conferma Patologica Riscontro autoptico di trombo intrastent o prelievo di tessuto trombotico intrastent attraverso trombectomia.</p> <p>Definita clinicamente dopo impianto di stent nei seguenti casi:</p>
Trombosi Intrastent Probabile	<ul style="list-style-type: none"> – morte improvvisa inspiegabile entro 30 giorni; – qualsiasi infarto miocardico nel territorio del vaso sottoposto ad impianto di stent tuttavia senza conferma angiografica ed in assenza di altre cause ovvie.
Trombosi Intrastent Possibile	Ogni morte inspiegabile insorta dopo 30 giorni dall'impianto di stent fino al massimo del follow-up disponibile.

DES²⁶ di prima generazione (per esempio Cypher, sirolimus-eluting stent. *Cordis, a Johnson and Johnson Company, Warren, New Jersey* e Taxus, paclitaxel-eluting stent. *Boston Scientific, Natick, Massachusetts*) si è accesa una controversa discussione che tutt'ora non ha condotto a conclusioni definitive. Difatti, se i risultati sulla trombosi precoce (*early ST*) sembrano chiari e non dimostrano alcuna differenza tra DES e BMS, di contro i risultati riguardo le trombosi tardive (*late ST*) e molto tardive (*very late ST*) sono molto controversi e dibattuti a tutt'oggi.

3.1 Trombosi intrastent precoce (Early ST)

La ST precoce definita è stata una complicanza alquanto comune nell'era dei BMS sin dalla metà degli anni ottanta presentandosi con una incidenza che oscillava nel mondo reale tra il 6 e il 24%^{4, 6, 7, 27}. L'introduzione della DTA con aspirina associata ad una tienopiridina (clopidogrel o ticlopidina) e l'impianto ottimale dello stent con metodiche di gonfiaggio ad alta

pressione hanno ridotto tale incidenza attorno all'1%⁸⁻¹⁶ (figura 1).

Anche per quanto riguarda i DES i numerosi dati provenienti da diversi registri dal mondo reale dimostrano che l'incidenza di ST precoce definita oscilla tra 0,3 e 1,3%^{16, 28-32} (figura 2).

Ad oggi pertanto non è stata dimostrata alcuna differenza significativa tra DES e BMS in termini di ST precoce come confermato da diversi studi e meta-analisi^{9, 13, 14, 33, 34}.

3.2 Trombosi intrastent tardiva (Late ST)

Sebbene la ST tardiva sia stata già osservata durante l'era dei BMS, tale fenomeno è stato in parte ignorato per poi tornare alla ribalta con il sempre più diffuso utilizzo dei DES.

L'incidenza di ST tardiva riportata nel mondo reale dopo impianto di DES oscilla tra 0,2% e 0,7%^{16, 28, 29, 31, 32, 35} (figura 3).

Questi dati sono confermati da meta-analisi di diversi "trials" che dimostrano come l'incidenza di ST tardiva nei DES si attesti attorno ad un valore dello 0,5%^{9, 13, 16, 34}.

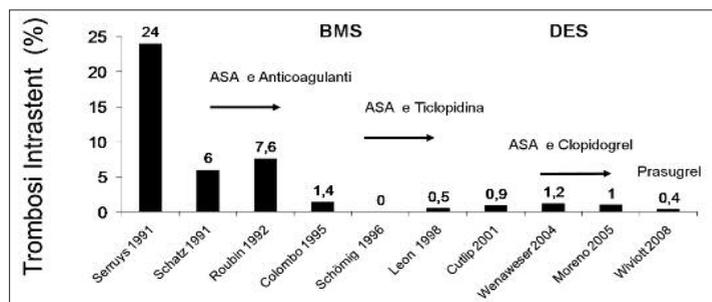


Figura 1 Incidenza di Trombosi Intrastent Precoce in Relazione a Regime di Anticoagulazione/Antiaggregazione. ASA = acido acetilsalicilico; BMS = stent metallico; DES = stent medicato.

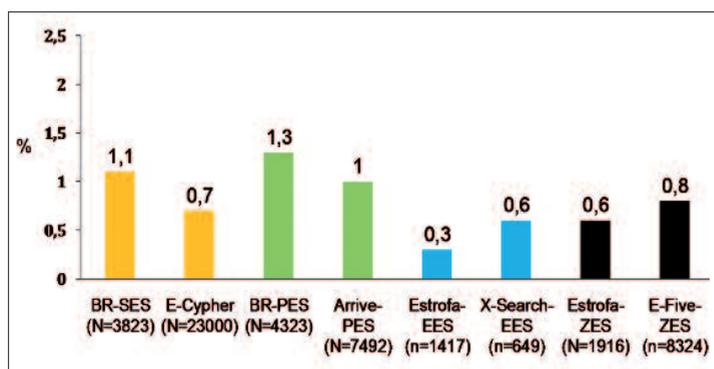


Figura 2 Trombosi Intrastent Precoce Definita in Registri con Stent Medicati.

BR = Bern-Rotterdam; SES = sirolimus eluting stent; PES = paclitaxel eluting stent; EES = everolimus eluting stent; ZES = zotarolimus eluting stent.

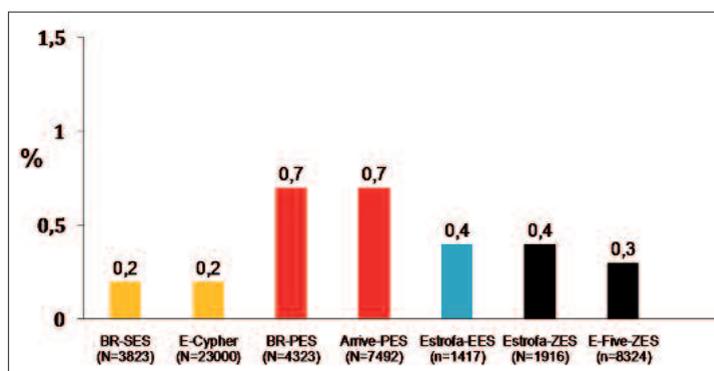


Figura 3 Trombosi Intrastent Tardiva Definita in Registri con Stent Medicati.

BR = Bern-Rotterdam; SES = sirolimus eluting stent; PES = paclitaxel eluting stent; EES = everolimus eluting stent; ZES = zotarolimus eluting stent.

L'incidenza cumulativa di ST ad un anno (precoce e tardiva) si aggira dunque attorno all'1,5% ed appare essere simile per BMS e DES come testimoniato anche da numerose meta-analisi in cui non è dimostrata alcuna differenza statisticamente significativa riguardo l'incidenza di ST tardiva tra le 2 famiglie di stents.

Spaulding et Al nella loro meta-analisi dei 4 Trials Cypher (RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS e C-SIRIUS), che includevano 1.748 pazienti, hanno riportato un'incidenza cumulativa di ST secondo i criteri ARC di 0.8% nei BMS e 1.8% negli stent a rilascio di sirolimus (SES) ($p = 0.53$)¹³.

Stone et Al usando la definizione per protocollo di ST nella loro meta-analisi di 9 Trials (RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS, C-SIRIUS, TAXUS I, TAXUS II, TAXUS IV, TAXUS V e TAXUS VI) di confronto tra BMS e DES (per un totale di 3.513 pazienti) hanno riportato un'incidenza cumulativa di ST di 0.6% nei BMS e 1.2% nei SES ($p = 0.2$), di 0.9% nei BMS verso 1.3% negli stent a rilascio di paclitaxel (PES) ($p = 0.3$)¹⁴. Simili risultati sono stati forniti da Mauri et Al che, usando le definizioni ARC di ST, hanno rilevato in una meta-

analisi degli stessi 9 Trials succitati un'incidenza cumulativa di ST di 1.7% nei BMS verso 1.5% nei SES ($p = 0.7$) e 1.4% nei BMS verso 1.8% nei PES ($p = 0.52$)¹¹.

In un registro di 12.395 pazienti Jensen et Al hanno riscontrato risultati consistenti riportando un'incidenza cumulativa del 2% nei BMS verso 1.6% nei SES ($p = 0.5$) e di 1.4% nei BMS verso 1.8% nei PES ($p = 0.52$). Per finire, nella loro meta-analisi di 38 Trials, Stettler et Al hanno rilevato che il tipo di stent non è predittore di ST tardiva: usando i criteri di definizione ARC gli Autori hanno riportato un'incidenza di ST dell'1% nei BMS verso 1.1% nei PES e 1.1% nei SES ($p = 0.62$)¹⁶.

3.3 Trombosi intrastent molto tardiva (Very Late ST)

L'incidenza della ST molto tardiva è ad oggi un fenomeno che desta preoccupazione tra i cardiologi interventisti in particolare riguardo i DES. I dati provenienti dal mondo reale dimostrano che con i DES di prima generazione (es. Cypher e Taxus) l'incidenza di ST molto tardiva è dello 0.5-0.8% mentre dati sui DES di se-

conda generazione (es. Xience V, *Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA*) dimostrano un'incidenza dello 0,4%^{29,30,35} (figura 4).

L'incidenza ed il momento di insorgenza della ST dopo impianto di DES di prima generazione è stata esaminata in 8.146 pazienti trattati in 2 centri europei ad alto volume che dal 2002 utilizzano sistematicamente questi dispositivi nella pratica quotidiana³⁵. Laddove l'incidenza di ST precoce risultava comparabile a precedenti report con BMS, l'incidenza di ST tardiva continuava ad incrementare costantemente dello 0,4-0,6%/anno fino a 4 anni di follow-up³⁵. Analisi di 4 "trials" randomizzati che confrontavano i SES (1.748 pazienti) e di 5 "trials" randomizzati che confrontavano PES con BMS (3.513 pazienti) hanno rilevato simili incidenze di ST definite per protocollo fino ad un anno, con un incremento significativo di ST molto tardive nei DES (SES 0,6% verso BMS 0%, $p = 0,03$; PES 0,7% verso BMS 0,2%, $p = 0,03$)¹⁴. Dopo che le ST rilevate in questi studi sono state ridefinite alla luce dei criteri ARC, le differenze tra DES e BMS si sono attenuate ma rimanevano ancora evidenti¹¹. A corroborare l'ipotesi che la ST molto tardiva sia un fenomeno più comune nei DES che nei BMS contribuisce infine una meta-analisi di 6.675 pazienti con follow-up fino a 48 mesi³⁷. Sebbene non venissero riportate differenze tra DES e BMS nell'incidenza complessiva di ST (0,10% contro 0,07%, $p = 0,91$), è risultato che l'incidenza di ST molto tardiva fosse significativamente più elevata nei DES (0,5% contro 0%, $p = 0,02$)³⁷.

Alla luce di questi dati la ST molto tardiva può essere considerata un fenomeno maggiormente associato all'utilizzo dei DES (in particolare di prima generazione) laddove invece risulta estremamente raro dopo impianto di BMS. Rimangono da chiarire alcuni aspetti: se l'incidenza annuale di 0,4-0,6% di tale fenomeno persista oltre 4 anni, se l'utilizzo dei DES in condizioni "off-label" sia associato ad una più alta incidenza di ST molto tardiva e se i DES di seconda generazione hanno un profilo più favorevole riguardo tale fenomeno rispetto i DES di prima generazione.

meno persista oltre 4 anni, se l'utilizzo dei DES in condizioni "off-label" sia associato ad una più alta incidenza di ST molto tardiva e se i DES di seconda generazione hanno un profilo più favorevole riguardo tale fenomeno rispetto i DES di prima generazione.

4. Predittori di trombosi intrastent

La ST è un fenomeno complesso che presenta una genesi multifattoriale riconducibile sia alle caratteristiche strutturali intrinseche allo stent che a variabili cliniche, biologiche ed angiografiche del paziente.

I predittori di ST si possono classificare in 3 gruppi:

- quelli legati al paziente;
- quelli legati alla lesione coronarica trattata;
- quelli associati alla procedura (figura 5).

Eccetto per alcuni fattori meccanici, come la presenza di dissezione residua dopo impianto di stent e l'utilizzo della brachiterapia, i predittori di ST precoce e tardiva sono pressoché analoghi³⁸.

La ST precoce è considerata come un fenomeno prevalentemente legato a fattori associati alla procedura. Schühlen et Al hanno dimostrato nel loro studio come la dissezione residua e la lunghezza del segmento coronarico trattato con impianto di stent siano i più importanti predittori di ST precoce nell'era dei BMS³⁹. L'importanza della dissezione residua è stata ribadita nello studio di Biondi-Zoccai et Al. che dimostrava un incremento del rischio di ST (6,3% contro 1,3%, $p = 0,01$) ed eventi cardiaci maggiori (18,5% contro 11,2%, $p = 0,07$) a 6 mesi in pazienti con dissezione residua⁴⁰.

La ST è indotta prevalentemente da un'accentuata aggregazione piastrinica che determi-

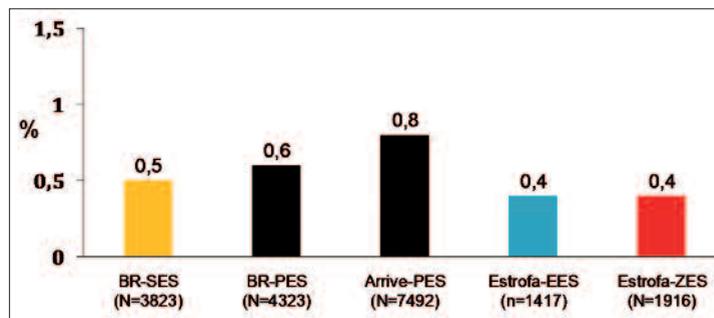


Figura 4 Trombosi Intrastent Molto Tardiva Definita in Registri con Stent Medicati. BR = Bern-Rotterdam; SES = sirolimus eluting stent; PES = paclitaxel eluting stent; EES = everolimus eluting stent; ZES = zotarolimus eluting stent

na la formazione di trombi pressoché totalmente “piastrinici”.

È stato dimostrato che l’aggregazione piastrinica indotta dall’ADP ($65 \pm 3\%$ contro $51 \pm 2\%$, $p < 0.001$) e dallo “shear-stress” ($40.9 \pm 12.2\%$ contro $18.2 \pm 18\%$, $p = 0.013$) è aumentata in soggetti che hanno sviluppato una ST rispetto a soggetti di controllo. Ciò suggerisce che l’incremento dell’attività piastrinica intrinseca è un fattore rilevante nello sviluppo di ST^{41,42}.

Altro rilevante predittore nello sviluppo di ST è la sospensione della terapia antiaggregante.

Il ruolo di questo fattore nel determinare fenomeni di ST precoce è ben noto ed indiscusso tanto da risultare il più forte predittore di ST precoce^{10, 21, 23, 43}. Di contro come la sospensione della DTA possa influenzare lo sviluppo di ST tardive e molto tardive rimane da chiarire. È dimostrato che la sospensione dell’acido acetilsalicilico sia stata responsabile di ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta in 51 su 1.236 pazienti (4%) ad un tempo medio di 10 ± 2 giorni⁴⁴. In particolare 10 su 51 pazienti (19%) si sono presentati con ST tardiva e molto tardiva a 16 ± 7 mesi dall’impianto di BMS⁴⁴. In ordine, le cause di sospensione della DTA nello studio succitato sono state: la non-compliance del paziente, interventi odontoiatrici, interventi chirurgici e sanguinamenti.

La sospensione prematura della DTA è stata identificata come il più forte predittore di ST precoce (HR 161; 95% CI, 26-998; $p < 0.001$), tardiva (HR 57; 95% CI, 15-220; $p < 0.001$) e complessiva (HR 90; 95% CI, 30-270, $p < 0.001$) a 9 mesi dall’impianto di DES in un gruppo di 2.229 pazienti²¹. Analogamente la sospensione della tienopiridina è stata superiore in pazienti che hanno sviluppato ST dopo

impianto di DES rispetto controlli sani (37% contro 11%, $p < 0.0001$) risultando come predittore indipendente di ST complessiva in una popolazione di 2.974 pazienti¹⁰.

Se l’importanza della DTA appare chiara, tuttavia la sua ottimale durata dopo impianto di DES è ancora oggetto di discussione.

L’impatto del trattamento prolungato (fino a 2 anni) con clopidogrel sull’*outcome* a lungo termine dopo impianto di DES è stato esaminato in uno studio monocentrico di 4.666 pazienti (3.165 BMS e 1.501 DES)⁸. Se il prolungamento della terapia con clopidogrel (rispetto alla sua interruzione) non conferiva alcun vantaggio a 6 mesi nel gruppo di pazienti trattati con BMS nei confronti del rischio di morte (3.7% contro 4.5%, $p = 0.50$) e morte o infarto (5.5% contro 6%, $p = 0.70$), invece tale prolungamento conferiva un beneficio prognostico in termini di morte (2% vs 5.3%, $p = 0.03$) e morte o infarto (3.1% contro 7.2%, $p = 0.02$) nei pazienti trattati con DES. Questi risultati si confermavano a 12 mesi suggerendo l’importanza della prosecuzione della terapia con clopidogrel almeno fino ad un anno dopo l’impianto di DES di prima generazione qualora il paziente tolleri questo regime terapeutico e qualora sia a basso rischio emorragico⁸. È comunque importante tenere presente che tali osservazioni derivano da studi retrospettivi ed al momento attuale non esiste nessuna dimostrazione ritenuta robusta per affermare l’assoluta necessità di continuare la DTA fra 6 e 12 mesi o dopo i 12 mesi.

Considerando questi dati bisogna dunque sottolineare come la prosecuzione della terapia antiaggregante costituisca una rete di salvataggio nei confronti della ST anche se non del tutto completa^{45, 46}. Infatti è possibile che fenomeni di ST precoce e tardiva si sviluppino nonostante

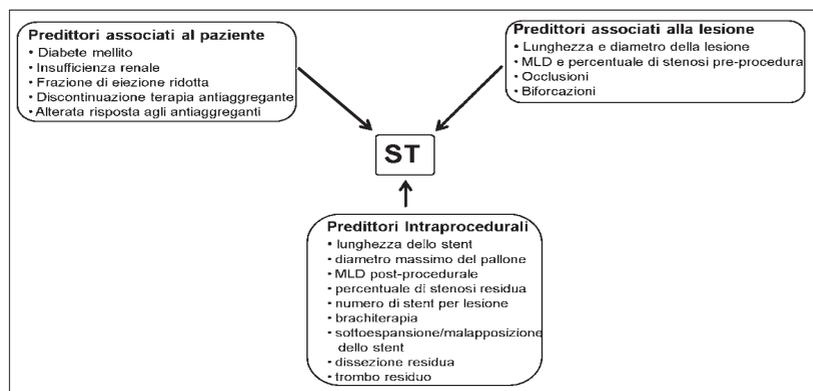


Figura 5 Predittori di Trombosi Intrastent (ST). MDL = minimal lumen diameter

una stretta aderenza del paziente al regime di DTA prescritta. Difatti nello studio di Daemen et Al 14 di 61 (23%) pazienti che hanno sviluppato ST tardiva dopo impianto di DES assumevano la DTA mentre solo 16 avevano discontinuato tale regime terapeutico al momento dell'evento trombotico¹⁶. Dei restanti 31 pazienti la ST tardiva ha avuto luogo mentre in monoterapia con acido acetilsalicilico e la maggior parte di questi (97%) ha sviluppato l'evento dopo aver sospeso il clopidogrel come da indicazione.

Alla luce di quanto riportato possiamo dunque concludere che:

- a) la DTA è importante ma non rappresenta una panacea per prevenire la ST;
- b) l'interruzione di aspirina o tienopiridina dovrebbe essere evitata (in particolare nei primi 6-12 mesi dall'impianto di DES);
- c) l'interruzione della DTA è prevalentemente associata alla ridotta compliance del paziente ed a procedure chirurgiche^{47,48}.

Un altro fattore che di recente è stato ampiamente preso in considerazione come potenziale predittore di ST è la resistenza o scarsa risposta alla terapia antiaggregante seppur la definizione di tale fenomeno sia ancora confusa e non basata su un consenso universale.

Numerosi studi, in cui sono stati utilizzati diversi test per definire l'entità di tale fenomeno, hanno dimostrato un'ampia variabilità interindividuale nella risposta biologica sia all'aspirina⁴⁹⁻⁵¹ che al clopidogrel⁵²⁻⁵⁴ legata ad una combinazione di fattori clinici, biologici e genetici propri di ogni individuo.

La resistenza all'aspirina oscilla tra il 5.5% ed il 43%^{51,55} mentre la resistenza al clopidogrel oscilla tra l'11% e il 44%⁵⁴. Di conseguenza molti Autori hanno suggerito come tale resistenza possa tradursi clinicamente in un aumentato rischio di ST ed eventi cardiovascolari dopo impianto di stent. Price et Al hanno dimostrato come la resistenza al clopidogrel sia associata ad un alto rischio di eventi cardiovascolari maggiori a 6 mesi dopo impianto di DES⁵⁶. Wenaweser et Al hanno dimostrato che il 52% di pazienti che si presentavano con ST avevano una resistenza combinata ad aspirina e clopidogrel⁵⁷. Inoltre è stato dimostrato come pazienti che presentano un polimorfismo genetico del recettore per le glicoproteine IIb/IIIa sono più frequentemente resistenti all'aspirina^{52,58} e tale fenomeno è risultato anche come predittore di ST⁵⁹. Di contro un re-

cente sotto-studio del TRITON TIMI 38 ha evidenziato che la maggiore inibizione piastrinica ottenuta con il prasugrel rispetto al clopidogrel riduce significativamente l'incidenza di ST⁶⁰.

Così come riportato da precedenti esperienze con i BMS, la ST dopo impianto di DES è favorita anche da altri fattori associati al paziente, alla lesione ed alla procedura.

In una serie di 15.157 pazienti trattati con SES e seguiti clinicamente per un anno, la ST ha avuto luogo in 126 pazienti (0.9%: precoce 0.7%, tardiva 0.2%). L'analisi multivariata ha identificato come predittori di ST il flusso post-procedurale compromesso (TIMI < 3), il diabete mellito insulino-dipendente, le calcificazioni coronariche, le occlusioni coronariche totali, le sindromi coronariche acute ed il numero di lesioni trattate con impianto di stent²⁸. L'insufficienza renale, le biforcazioni coronariche, la lunghezza totale dello stent ed una frazione di eiezione ridotta sono invece risultati come predittori clinici di ST dopo impianto di DES in altri due studi^{10,21}.

Oltre alle variabili biologiche e cliniche anche i dettagli tecnici devono essere presi in forte considerazione con il fine di ridurre al minimo il rischio di ST.

Per esempio un recente studio con l'ecografia intravascolare (IVUS), effettuato in 15 pazienti con ST nei DES confrontati con 45 controlli, ha rivelato che fattori quali l'area minima dello stent (4.3 ± 1.6 contro 6.2 ± 1.9 mm², $p < 0.001$), la sotto-espansione dello stent ($65 \pm 18\%$ contro $85 \pm 14\%$, $p < 0.001$) e la stenosi residua all'edge dello stent (67% contro 9%, $p < 0.001$) sono più comuni nei pazienti che hanno sviluppato ST rispetto ai controlli⁶¹. Oltre al concetto di sotto-espansione, di particolare importanza risulta quello di malapposizione. L'associazione tra ST molto tardiva e malapposizione è stata confermata da uno studio che evidenziava la presenza di incompleta apposizione dello stent nel 77% dei pazienti che sviluppavano ST rispetto al 12% in un gruppo di controllo⁶².

La malapposizione, in particolare quella tardiva, è un fenomeno proprio dei DES dovuto ad una espansione del segmento arterioso (rimodellamento positivo) dove è stato impiantato lo stent, con conseguente distacco delle maglie dello stent stesso dalla parete del vaso⁶² (figura 6). Tale fattore, che risulta particolarmente importante quando esteso per un'ampia area, è da te-

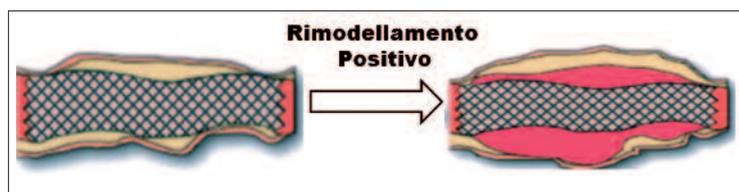


Figura 6 Malapposizione Tardiva dello Stent Medicato. Rimodellamento positivo (su base infiammatoria) del segmento arterioso dopo impianto di stent determinante malapposizione tardiva di uno stent originariamente ben apposto. Modificato da Cook et Al⁶².

nersi in considerazione nella patogenesi della ST molto tardiva.

Alla luce di quanto riportato appare necessario per ridurre al minimo gli stimoli trombotici, garantire un appropriato impianto del DES prendendo cura nell'ottenere una completa espansione del dispositivo in tutta la sua lunghezza ricorrendo all'uso di metodiche di immagine intravascolare come l'IVUS ed appropriate post-dilatazioni dello stent ad alte atmosfere.

Anche differenze relative alle componenti dei diversi DES sembrano influire sull'incidenza della ST. Gli stent di seconda generazione sono gli stent sviluppati successivamente all'introduzione del Cypher e del Taxus. Le principali caratteristiche di questi stent (es. Xience V, *Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA*; Promus, *Boston Scientific, Natick, Massachusetts*; Endeavor Resolute, *MedtronicVascular, Santa Rosa, CA, USA*; Nobori, *Terumo Corp, Tokyo, Japan*; BioMATRIX, *Biosensors Inc, Newport Beach, CA, USA*) sono il ridotto spessore del polimero e del metallo e per alcuni stent il fatto che il polimero sia completamente biodegradabile.

Queste caratteristiche dovrebbero rendere questi nuovi dispositivi meno trombotici rispetto i loro predecessori di prima generazione. A conferma di ciò, il recente studio randomizzato SPIRIT IV ha dimostrato un vantaggio in termini di trombotosi e di infarto miocardico ad un anno di follow-up per il DES di seconda generazione a rilascio di everolimus (Xience V) rispetto al Taxus (1.9% vs. 3.1%, $p = 0.02$)⁶³.

Inoltre le valutazioni IVUS effettuate al follow-up sembrano dimostrare che i DES di seconda generazione siano meno frequentemente associati a malapposizione, un elemento che potrebbe fare sperare ad una ridotta trombotosi tardiva.

5. Conclusioni

Per quanto infrequente, la ST rimane tuttavia un pericoloso fenomeno associato a severe complicanze come infarto miocardico non fatale e morte. Mentre la ST precoce e tardiva hanno luogo con simile incidenza tra BMS e DES, la ST molto tardiva appare invece come un fenomeno maggiormente associato ai DES (quanto meno di prima generazione). Ad oggi sono molti i fattori identificati come predittori di ST in letteratura. Tra questi l'interruzione della terapia con doppio antiaggregante e l'alterata risposta agli antiaggreganti risultano di particolare rilevanza soprattutto nel primo anno dopo impianto di DES. L'introduzione dei DES di seconda generazione così come l'attenzione a dettagli tecnici relativi all'impianto di DES (es. impianto IVUS-guidato con possibilità di post-dilatare adeguatamente lo stent), l'eventuale prolungamento della doppia antiaggregazione in pazienti con particolari caratteristiche cliniche e l'introduzione di nuovi e più potenti farmaci antiaggreganti sembrerebbero poter ridurre l'incidenza di questo pericoloso fenomeno ad un anno e probabilmente anche a lunga distanza dall'impianto di stent.

BIBLIOGRAFIA

1. SIGWART U, PUEL J, MIRKOVITCH V et Al: Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316(12):701-706
2. WINDECKER S, MEIER B: Intervention in coronary artery disease. *Heart* 2000;83(4):481-490
3. DETRE K, HOLUBKOV R, KELSEY S et Al: One-year follow-up results of the 1985-1986 National Heart, Lung, and Blood Institute's Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1989;80(3):421-428
4. ROUBIN GS, CANNON AD, AGRAWAL SK et Al: Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1992;85(3):916-927
5. SCHOMIG A, KASTRAIT A, MUDRA H et Al: Four-year experience with Palmaz-Schatz stenting in coronary angioplasty complicated by dissection with threatened or present vessel closure. *Circulation* 1994;90(6):2716-2724
6. SERRUYS PW, STRAUSS BH, BEATT KJ et Al: Angiographic follow-up after placement of a self-expanding

- ding coronary-artery stent. *N Engl J Med* 1991; 324(1):13-17
7. FOLEY JB, BROWN RI, PENN IM: Thrombosis and restenosis after stenting in failed angioplasty: comparison with elective stenting. *Am Heart J* 1994; 128(1):12-20
 8. EISENSTEIN EL, ANSTROM KJ, KONG DF et Al: Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007; 297(2):159-168
 9. KASTRATI A, MEHILLI J, PACHE J et Al: Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007;356(10): 1030-1039
 10. KUCHULAKANTI PK, CHU WW, TORGUSON R et Al: Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006;113(8):1108-1113
 11. MAURI L, HSIEH WH, MASSARO JM et Al: Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007;356(10):1020-1029
 12. ONG AT, HOYE A, AOKI J et Al: Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(6):947-953
 13. SPAULDING C, DAEMEN J, BOERSMA E et Al: A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007;356(10):989-997
 14. STONE GW, MOSES JW, ELLIS SG et Al: Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007;356(10):998-1008
 15. WENAWESER P, REY C, EBERLI FR et Al: Stent thrombosis following bare-metal stent implantation: success of emergency percutaneous coronary intervention and predictors of adverse outcome. *Eur Heart J* 2005;26(12):1180-1187
 16. DAEMEN J, WENAWESER P, TSUCHIDA K et Al: Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007;369(9562):667-678
 17. CUTLIP DE, BAIM DS, HO KK et Al: Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 2001;103(15):1967-1971
 18. FINN AV, JONER M, NAKAZAWA G et Al: Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation* 2007;115(18):2435-2441
 19. JONER M, FINN AV, FARB A et Al: Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(1):193-202
 20. CHENEAU E, LEBORGNE L, MINTZ GS et Al: Predictors of subacute stent thrombosis: results of a systematic intravascular ultrasound study. *Circulation* 2003;108(1):43-47
 21. IAKOVOU I, SCHMIDT T, BONIZZONI E et Al: Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293(17):2126-2130
 22. MACHECOURT J, DANCHIN N, LABLANCHE JM et Al: Risk factors for stent thrombosis after implantation of sirolimus-eluting stents in diabetic and nondiabetic patients: the EVASTENT Matched-Cohort Registry. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(6): 501-508
 23. PARK DW, PARK SW, PARK KH et Al: Frequency of and risk factors for stent thrombosis after drug-eluting stent implantation during long-term follow-up. *Am J Cardiol* 2006;98(3):352-356
 24. UREN NG, SCHWARZACHER SP, METZ JA et Al: Predictors and outcomes of stent thrombosis: an intravascular ultrasound registry. *Eur Heart J* 2002; 23(2):124-132
 25. CUTLIP DE, WINDECKER S, MEHRAN R et Al: Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115(17):2344-2351
 26. CAMENZIND E: Safety of drug-eluting stents: insights from meta analysis. European Society of Cardiology Congress. Barcelona, Spain 2006. Available at: http://www.escardio.org/congres ses/ world_congress_cardiology_2006/congres sreports/pages/707009-camenzind.aspx. Accessed 20th May 2010
 27. SCHATZ RA, BAIM DS, LEON M et Al: Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent. Initial results of a multicenter study. *Circulation* 1991;83(1):148-161
 28. URBAN P, GERSHLICK AH, GUAGLIUMI G et Al: Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry. *Circulation* 2006;113(11):1434-1441
 29. LASALA JM, COX DA, DOBIES D et Al: Drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice: two-year outcomes and predictors from the TAXUS ARRIVE registries. *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2(4):285-293
 30. DE LA TORRE-HERNANDEZ JM, ALFONSO F, HERNANDEZ F et Al: Drug-eluting stent thrombosis: results from the multicenter Spanish registry ESTROFA (Estudio ESpanol sobre TROMbosis de stents FArmacoactivos). *J Am Coll Cardiol* 2008;51(10): 986-990
 31. ONUMA Y, KUKREJA N, PIAZZA N et Al: The everolimus-eluting stent in real-world patients: 6-month follow-up of the X-SEARCH (Xience V Stent Evaluated at Rotterdam Cardiac Hospital) registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(3):269-276
 32. LOTAN C, MEREDITH IT, MAURI L et Al: Safety and effectiveness of the Endeavor zotarolimus-eluting stent in real-world clinical practice: 12-month data from the E-Five registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2(12):1227-1235
 33. LAGERQVIST B, JAMES SK, STENESTRAND U et Al: Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007;356(10):1009-1019
 34. MOSES JW, LEON MB, POPMA JJ et Al: Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349(14):1315-1323
 35. WENAWESER P, DAEMEN J, ZWAHLEN M et Al: Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institutional cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(14):1134-1140

36. STETTLER C, WANDEL S, ALLEMANN S et Al: Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370(9591):937-948
37. BAVRY AA, KUMBHANI DJ, HELTON TJ et Al: Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Med* 2006;119(12):1056-1061
38. LEMESLE G, DELHAYE C, BONELLO L et Al: Stent thrombosis in 2008: definition, predictors, prognosis and treatment. *Arch Cardiovasc Dis* 2008;101(11-12):769-777
39. SCHUHLEN H, KASTRATI A, DIRSCHINGER J et Al: Intracoronary stenting and risk for major adverse cardiac events during the first month. *Circulation* 1998;98(2):104-111
40. BIONDI-ZOCCAI GG, AGOSTONI P, SANGIORGI GM et Al: Incidence, predictors, and outcomes of coronary dissections left untreated after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2006;27(5):540-546
41. AJZENBERG N, AUBRY P, HUISSE MG et Al: Enhanced shear-induced platelet aggregation in patients who experience subacute stent thrombosis: a case-control study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(11):1753-1756
42. GURBEL PA, BLIDEN KP, SAMARA W et Al: Clopidogrel effect on platelet reactivity in patients with stent thrombosis: results of the CREST Study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(10):1827-1832
43. JEREMIAS A, SYLVIA B, BRIDGES J et Al: Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2004;109(16):1930-1932
44. FERRARI E, BENHAMOU M, CERBONI P et Al: Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(3):456-459
45. AIROLDI F, COLOMBO A, MORICI N et Al: Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation* 2007;116(7):745-754
46. PARK DW, YUN SC, LEE SW et Al: Stent thrombosis, clinical events, and influence of prolonged clopidogrel use after placement of drug-eluting stent data from an observational cohort study of drug-eluting versus bare-metal stents. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1(5):494-503
47. GRINES CL, BONOW RO, CASEY DE, JR. et Al: Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007;115(6):813-818
48. HODGSON JM, STONE GW, LINCOFF AM et Al: Late stent thrombosis: considerations and practical advice for the use of drug-eluting stents: a report from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Drug-eluting Stent Task Force. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69(3):327-333
49. LORDKIPANIDZE M, PHARAND C, SCHAMPAERT E et Al: A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2007;28(14):1702-1708
50. LEV EI, PATEL RT, MARESH KJ et Al: Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(1):27-33
51. MASON PJ, JACOBS AK, FREEDMAN JE: Aspirin resistance and atherothrombotic disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(6):986-993
52. COOKE GE, LIU-STRATTON Y, FERKETICH AK et Al: Effect of platelet antigen polymorphism on platelet inhibition by aspirin, clopidogrel, or their combination. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(3):541-546
53. MATETZKY S, SHENKMAN B, GUETTA V et Al: Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109(25):3171-3175
54. SILLER-MATULA J, SCHROR K, WOJTA J et Al: Thienopyridines in cardiovascular disease: focus on clopidogrel resistance. *Thromb Haemost* 2007;97(3):385-393
55. MASON PJ, FREEDMAN JE, JACOBS AK: Aspirin resistance: current concepts. *Rev Cardiovasc Med* 2004;5(3):156-163
56. PRICE MJ, ENDEMANN S, GOLLAPUDI RR et Al: Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2008;29(8):992-1000
57. WENAWESER P, DORFFLER-MELLY J, IMBODEN K et Al: Stent thrombosis is associated with an impaired response to antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(11):1748-1752
58. NEUMANN FJ, GAWAZ M, OTT I et Al: Prospective evaluation of hemostatic predictors of subacute stent thrombosis after coronary Palmaz-Schatz stenting. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(1):15-21
59. WALTER DH, SCHACHINGER V, ELSNER M et Al: Platelet glycoprotein IIIa polymorphisms and risk of coronary stent thrombosis. *Lancet* 1997;350(9086):1217-1219
60. ANTMAN EM, WIVIOTT SD, MURPHY SA et Al: Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(21):2028-2033
61. FUJII K, CARLIER SG, MINTZ GS et Al: Stent underexpansion and residual reference segment stenosis are related to stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(7):995-998
62. COOK S, WENAWESER P, TOGNI M et Al: Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation* 2007;115(18):2426-2434
63. STONE GW, RIZVI A, NEWMAN W et Al: Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;362(18):1663-1674

TRATTAMENTO PERCUTANEO DELLE VALVULOPATIE

Silvio Klugmann, Giuseppe Bruschi, Federico De Marco, Jacopo Oreglia, Paola Colombo, Luigi Martinelli
Dipartimento Cardiovascolare "A. De Gasperi", Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda-Milano

Introduzione

Il trattamento delle valvulopatie è tradizionalmente effettuato mediante sostituzione della valvola con protesi o sempre più frequentemente mediante procedure riparative. Gli interventi riparativi sono largamente praticati, con ottimi risultati, specialmente nella chirurgia della mitrale e della tricuspide.

Al trattamento chirurgico tradizionale con accesso sternotomico si sono affiancate opzioni terapeutiche a ridotto impatto biologico: gli interventi sulla valvola aortica condotti attraverso ministernotomia e quelli sulla mitrale attraverso minitoracotomia hanno consentito, a parità di risultati, una sensibile riduzione dell'invasività e delle possibili complicanze legate agli accessi chirurgici tradizionali, particolarmente nei pazienti più complessi, rendendo di fatto più rapido il recupero postoperatorio.

Parallelamente, negli ultimi anni l'impianto di bioprotesi valvolare aortica transcateretere, effettuato senza circolazione extracorporea generalmente per via arteriosa femorale (in anestesia locale) o per via transapicale (in genere con anestesia generale), ha inoltre permesso il trattamento di pazienti considerati ad elevato rischio chirurgico o con controindicazione all'esecuzione dell'intervento chirurgico tradizionale in relazione alle condizioni di comorbidità associate. Un'analoga evoluzione sta evolvendo per la terapia percutanea dell'insufficienza valvolare mitralica, che si è affiancata al consolidato trattamento percutaneo della stenosi mitralica.

Il trattamento transcateretere delle valvulopatie

L'approccio transcateretere alle valvulopatie ha trovato storicamente il suo massimo impiego

nel trattamento mediante valvuloplastica con pallone in pazienti con stenosi mitralica (tramite approccio transeptale) o in alcune cardiopatie congenite. La grande maggioranza delle malattie valvolari, soprattutto degenerative, era rimasta esclusa da questa possibilità. Recentemente, il miglioramento tecnologico nei materiali e nel disegno delle protesi, ha permesso una relativa miniaturizzazione dei device che, insieme al miglioramento della definizione dell'anatomia delle patologie (con l'aiuto di nuove tecniche di imaging, quali la TAC multislice e la risonanza magnetica), ha permesso l'estensione del trattamento percutaneo ad altre valvulopatie.

Valvulopatia aortica

Lo sviluppo di una tecnica di impianto valvolare aortico transcateretere ha dovuto fronteggiare una serie di complessità anatomiche legate alla valvola e alla radice aortica e precisamente:

- la degenerazione della valvola stessa che si presenta nella maggior parte dei casi estesamente calcifica e con area < 1cm²;
- la vicinanza degli osti coronarici e del lembo anteriore della mitrale;
- la contrattilità dell'area subaortica.

Stenosi aortica

L'iniziale tentativo di approccio transcateretere della stenosi valvolare aortica severa risale al 1985 con la valvuloplastica con pallone. Tale procedura è stata proposta negli anni '80 da Alain Cribier, ma il problema dell'importante restenosi a breve distanza e il mancato impatto sulla prognosi ne hanno marcatamente limitato la diffusione e l'applicazione nel ventennio successivo. Lo sviluppo negli anni '90 di una bioprotesi valvolare cardiaca impianta-

bile senza circolazione extracorporea attraverso un sistema di stent espandibile si proponeva di ovviare al problema della restenosi, aprendo un nuovo scenario nel trattamento della stenosi aortica. Dopo diversi studi in vitro e impianti sperimentali, Cribier e il suo team impiantarono, il 16 aprile 2002, per la prima volta in un paziente con stenosi valvolare aortica inoperabile, una protesi biologica con approccio totalmente percutaneo e con tecnica anterograda transettale¹.

Gli unici due modelli di protesi con marchio CE oggi in commercio sono:

Edwards SAPIEN THV – Edwards Lifesciences Inc., Irvine, CA, USA: è una protesi con stent d'acciaio, espandibile con pallone, al quale viene suturata una valvola tricuspide di pericardio bovino. La protesi è impiantabile tramite:

- accesso arterioso transfemorale (TF). La procedura TF viene effettuata in anestesia locale e blanda sedazione. Le dimensioni dell'introduttore si sono ridotte negli anni passando dai 25F della prima generazione fino agli attuali 18F o 19F per il modello Edwards SAPIEN XT, che permette un impianto totalmente percutaneo;
- accesso chirurgico transapicale (TA). Specificatamente studiato per pazienti con arteriopatia periferica (visti i grossi calibri necessari all'introduzione dei sistemi di delivery), l'accesso al ventricolo sinistro avviene tramite un'incisione nel quinto spazio intercostale, in anestesia generale senza circolazione extracorporea.

Per l'impianto TF in Italia è ad oggi disponibile la protesi Edwards SAPIEN XT, con supporto metallico in Cromo-Cobalto che presenta il vantaggio di necessitare di un introduttore arterioso più piccolo rispetto al precedente modello. Questa protesi esiste in due taglie, da 23 e 26 mm di diametro, la prima per misure di anulus comprese tra 18 e 21 mm, la seconda per misure tra 21 e 25 mm. L'altezza della protesi è di 14 e 16 mm rispettivamente. Un sistema di compressione simmetricamente ne riduce il diametro per poter essere inserita nel catetere di rilascio. Tale catetere (denominato Novaflex) dedicato all'impianto TF ha la caratteristica di poter essere flessa mediante la

rotazione di una rotella per favorire la navigazione nell'arco aortico e attraverso la valvola calcifica e degenerata. Il catetere dedicato all'impianto TA è attualmente l'Ascendra (presto Ascendra 2) che ha un diametro superiore rispetto al Novaflex. La valvola viene impiantata durante pacing rapido dal ventricolo destro per ridurre la pressione ventricolare e stabilizzare quindi la posizione della valvola durante il gonfiaggio del pallone. Dal primo impianto del 2002 sono stati riportati oltre 5.000 pazienti trattati. Non sono stati riportati casi di disfunzione valvolare².

CoreValve Revalving System – Medtronic CoreValve, Medtronic, Minneapolis, MN, USA: la CoreValve è costituita da una valvola in pericardio porcino montata su un device autoespandibile in nitinolo costituito da tre

regioni a differente diametro e forza radiale:

- una porzione superiore (*aortic level*) permette l'orientamento della protesi in rapporto alla parete aortica e facilita l'allineamento del sistema al flusso sanguigno;
- una porzione mediana (*commissural level*) consistente nei lembi valvolari: la forma convessa del device a questo livello è opposta alla concavità dei seni coronarici e mantiene una fisiologica idrodinamica;
- una porzione inferiore (*anulus level*) ancora fermamente la protesi all'anulus aortico, prevenendo l'embolizzazione e l'insufficienza paravalvolare, grazie alla sua elevata forza radiale.

L'autoespandibilità del device consente l'adattamento ad anatomie non circolari e impedisce il recoil. Il primo impianto è stato effettuato nel 2004 con la prima generazione della valvola. Oggi è disponibile la terza generazione con introduttore di 18F. La valvola viene per lo più impiantata per via TF. Nei pazienti con grave arteriopatia periferica la Corevalve non viene impiantata con accesso transapicale (sono stati trattati solo 5 pazienti, ma la tecnica è stata presto abbandonata), ma dopo esposizione chirurgica dell'arteria ascellare destra o sinistra in un accesso comunemente detto "subclavian approach", oppure tramite un accesso minitoracotomico destro con approccio diretto all'aorta ascendente³.

Complessivamente sono stati trattati in Italia 1.300 pazienti e nel mondo oltre 5.000 e

non è stato riportato nessun caso di disfunzione valvolare².

Nel 2009 esistevano comunque 17 programmi di ricerca sull'impianto di bioprotesi valvolare aortica per via transcateretere (TAVI) ed altri sono in via di sviluppo⁴.

Risultati clinici della protesi EDWARDS Sapien

ACCESSO ANTEROGRADO TRANSFEMORALE TF (TRANSETTALE) I primi studi in assoluto (I-REVIVE e RECAST) seguivano questo accesso ed includevano esclusivamente pazienti rifiutati dalla chirurgia per un uso su base compassionevole^{5,6}. Il successo procedurale era del 75% con miglioramento dell'area valvolare aortica (AVA) da 0,60 a 1,70 cm² e del gradiente transvalvolare aortico (da 37 a 9 mmHg). Tuttavia il tasso di eventi a 30 giorni era molto alto a causa delle severe comorbidità dei pazienti, con il 26% di questi che presentava eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE). L'accesso transettale presentava alti rischi di compromissione del funzionamento della mitrale, motivo per cui venne presto abbandonato.

ACCESSO RETROGRADO TF Il primo studio di fattibilità venne condotto in Canada sfruttando il catetere Retroflex di prima generazione e fu seguito dai multicentrici REVIVE II e REVIVAL II. Il successo procedurale e l'outcome a 30 giorni migliorò significativamente e divenne evidente la presenza di una learning curve, con un miglioramento del successo procedurale dal 76% dei primi 25 pazienti al 97% nei 25 successivi, e della mortalità a 30 giorni (dal 16 all'8%). Il gradiente medio transaortico si ridusse da 46 ± 17 a 11 ± 5 mmHg con un aumento dell'AVA da 0,6 a 1,7 cm², senza evidenza di disfunzione protesica e con miglioramento al follow-up della funzione ventricolare sinistra e riduzione dell'insufficienza mitralica^{7,8}.

I risultati di 2 registri postmarketing europei (SOURCE e PARTNER-EU) sono stati presentati al congresso TCT 2009, mostrando risultati incoraggianti. Nonostante questi positivi risultati, studi randomizzati di confronto con la sostituzione valvolare aortica chirurgica nei pazienti ad alto rischio sono necessari per questa metodica. Lo studio PARTNER-US è un trial randomizzato di questo genere

che ha recentemente completato l'arruolamento e fornirà risultati di confronto tra terapia medica, chirurgica e TAVI in questo sottogruppo di pazienti.

ACCESSO ANTEROGRADO TA Il successo procedurale anche nei primi studi era abbastanza alto^{9,10}. Nell'esperienza europea il tasso di sopravvivenza a 30 giorni, 6 e 12 mesi era del 92%, 64% e 71% rispettivamente. Resta ancora tuttavia da chiarire se evitare di attraversare l'arco aortico prevenga davvero il rischio di complicanze cerebrovascolari.

Risultati clinici della protesi Corevalve Revalving System

ACCESSO TRANSFEMORALE TF A causa dei rapidi progressi nel sistema di delivery, solo 14 pazienti sono stati trattati con il delivery di 25F e 52 pazienti con quello di 21F. Oltre 5.000 impianti sono stati eseguiti con il sistema di terza generazione a 18F. Il successo procedurale delle prime due generazioni era intorno all'85-90% con una mortalità di circa il 12%^{11,12}. Un altro studio monocentrico più recente ha confrontato le 3 generazioni di Corevalve in 136 pazienti. Il successo procedurale è migliorato nettamente (70% e 78% vs 91%, $p = 0,003$) parallelamente ad una riduzione dei MACE (20,0% e 16,7% vs 3,9%, $p = 0,008$). I dati di follow-up a 1 anno hanno mostrato una mortalità del 40% e del 21% per le prime due generazioni, poi ridotta al 16% per il device di terza generazione, con un tasso di stroke del 10%, 8,3% e 3% rispettivamente¹³.

Per quanto riguarda l'accesso TS, esistono alcune esperienze, la più lunga delle quali è quella presentata da Laborde all'EuroPCR 2009, con successo procedurale del 100% su 79 pazienti consecutivi.

VALVE-IN-VALVE Sono stati anche efficacemente trattate con Corevalve (ma anche con Edwards Sapien) valvole chirurgiche biologiche degenerate^{14,15}. Questa rappresenta un'incoraggiante alternativa per pazienti (peraltro tutti recidivi cardiocirurgici) ad alto rischio con degenerazione protesica. L'impianto è spesso facilitato dalla radiopacità e dalla ferma superficie di ancoraggio dell'anello prote-

sico chirurgico, anche se mancano ancora lunghe serie di pazienti trattati. Il valve-in-valve è stato anche utilizzato per trattare malposizionamenti acuti di protesi impiantate per via transcateretere.

Complicanze legate all'impianto

Un'ampia serie di complicanze sono possibili.

COMPLICANZE VASCOLARI Probabilmente tra le complicanze più comuni, all'inizio dell'esperienza rappresentavano un serio limite dell'accesso retrogrado. Nell'analisi combinata degli studi TF REVIVE II e REVIVAL (accessi vascolari di grosso calibro) avvenivano nel 15,5% dei casi. Gli ultimi studi mostrano un tasso di complicanze inferiore al 9%¹⁶.

MALPOSIZIONAMENTO VALVOLARE Descritta con entrambi i tipi di protesi, può portare ad un rigurgito significativo, ad un'interferenza con la funzione mitralica o ad un'ostruzione coronarica.

PERFORAZIONE CARDIACA E TAMPONAMENTO In genere dovuta all'utilizzo di fili guida molto rigidi nel ventricolo sinistro. Ha una prognosi estremamente sfavorevole.

DISTURBI DI CONDUZIONE Disturbi di conduzione sotto-hissiani sono ben noti anche dopo sostituzione valvolare aortica per via chirurgica. Dopo TAVI sono nettamente più frequenti, colpendo fino al 40% dei pazienti trattati con Corevalve^{17, 18} e il 6% di quelli trattati con Edwards Sapien¹⁶. La necessità di un impianto pacemaker definitivo in questi pazienti non è ancora completamente chiarita, ma varia dal 5% fino a oltre il 30% nei vari studi. Il rischio nettamente più alto dopo impianto di Corevalve sembra essere legato sia al frame autoespandibile sia alla profondità maggiore dell'impianto nel tratto di efflusso del VS.

INSUFFICIENZA AORTICA Sebbene un rigurgito lieve o moderato sia descritto in oltre il 50% dei pazienti^{6, 8, 19}, un rigurgito di grado 3 o maggiore è abbastanza infrequente. Sicuramente le conseguenze a lungo termine di un rigurgito su ventricoli a ridotta compliance secondaria all'ipertrofia deve essere ancora chiarita.

EVENTO CEREBROVASCOLARE Il tasso di stroke appare compreso tra 2 e 9% con grossa variabilità tra le casistiche.

Evoluzione futura

L'impianto transcateretere di bioprotesi aortica appare ad oggi una valida alternativa alla terapia medica nei pazienti ad elevato rischio chirurgico. Sono tuttavia necessari follow-up lunghi e studi randomizzati di confronto tra tutte le opzioni terapeutiche disponibili: ad oggi, le casistiche di pazienti chirurgici non sono per nulla paragonabili a quelle di pazienti impiantati con TAVI, essendo le seconde per lo più costituite da pazienti senza opzione chirurgica. La crescente affidabilità della TAVI, una volta superata la curva di apprendimento e disponibili follow-up a lungo termine, permetterà studi di confronto su popolazioni paragonabili.

La valvola mitrale

Sebbene sia la stenosi sia l'insufficienza mitralica siano state tradizionalmente affrontate, fin dagli anni '30, con tecnica chirurgica, per entrambe le patologie è possibile il trattamento percutaneo.

Stenosi mitralica

La stenosi mitralica, sebbene ormai incomune nei paesi industrializzati, rappresenta la prima valvulopatia trattata con approccio percutaneo nel 1982²⁰. La valvuloplastica con pallone per il trattamento della stenosi mitralica reumatica, con anatomia favorevole, ha dimostrato ottimi risultati avendo ormai oltre 20 anni di follow-up. Grazie ai risultati ottenuti, la valvuloplastica con pallone è indicato come trattamento di prima scelta nei pazienti con stenosi mitralica isolata ed anatomia favorevole, diventando l'unico trattamento percutaneo in Classe I A nelle LG AHA/ACC²¹.

Insufficienza mitralica

Analogamente alla chirurgia, anche per la riparazione mitralica percutanea è importante definire il meccanismo fisiopatologico che determina l'insufficienza mitralica per selezio-

nare correttamente i pazienti da sottoporre a riparazione valvolare percutanea e per poter confrontare i risultati potenziali della tecnica percutanea con le attuali tecniche di riparazione chirurgica.

È inverosimile che le tecniche percutanee di riparazione mitralica possano riprodurre i risultati ottimali di una riparazione chirurgica complessa. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti con rigurgito funzionale su base ischemica sono generalmente trattati con la semplice anuloplastica, e tecniche chirurgiche meno complesse, quali la riparazione “edge-to-edge” secondo Alfieri, vengono eventualmente associate all’anuloplastica sia nella malattia mixomatosa degenerativa con prolasso di entrambi i lembi valvolari, o con prolasso del lembo anteriore, sia nel rigurgito funzionale nelle cardiomiopatie “end-stage”.

Le strategie attualmente proposte per la riparazione valvolare mitralica percutanea e i differenti device utilizzati includono²²:

1. La creazione di una valvola mitralica a doppio orifizio attraverso l'accollamento dei due lembi anteriore e posteriore, utilizzando una tecnica edge-to-edge percutanea con una clip come nel caso della MitraClip – Evalve, Inc., Menlo Park, California; oppure con una sutura vera e propria come nel caso del sistema MOBIUS – Edwards Lifesciences Corp., Irvine, California.
2. Il rimodellamento dell'anulus mitralico attraverso l'utilizzo di dispositivi specifici inseriti nel seno coronarico allo scopo di ridurre la circonferenza dell'anulus mitralico, come nel caso del Percutaneous Mitral Annuloplasty (PTMA) device – Viacor, Wilmington, Massachusetts – del CARILLON Mitral Contour System – Cardiac Dimensions Inc., Kirkland, Washington – e del MONARC System – Edwards Lifesciences Corp. Oppure utilizzando l'energia termica con applicazione di radiofrequenza mediante una sonda nel seno coronarico allo scopo di rimodellare l'anulus con il sistema QuantumCor Endovascular Device – QuantumCor, San Clemente, California.
3. Il rimodellamento dell'anulus mitralico con una tecnica basata su dispositivi che consentono di eseguire una anuloplastica con suture multiple determinando delle plica-

ture dirette dell'anulus mitralico quali il Percutaneous Suture Annuloplasty – Mitralign, Inc., Tewksbury, Massachusetts – e l'AccuCinch Guided Delivery Systems – Santa Clara, California.

4. Il rimodellamento diretto dell'anulus mediante complessi sistemi transventricolari quali l'iCoapsys [Myocor – Maple Grove, Minnesota] o transatriali quali il PS3 [Percutaneous Septal Sinus Shortening system – Ample Medical, Foster City, California].

Tali procedure sono attualmente in uno stato di evoluzione decisamente più preliminare rispetto ai sistemi per il trattamento percutaneo della valvulopatia aortica.

La valvola polmonare

I progressi ottenuti dalla cardiologia interventistica nel trattamento delle valvulopatie hanno raggiunto, nel caso della valvola polmonare, i risultati più concreti e validati nel tempo. Il trattamento della valvola polmonare interessa sia la cardiologia pediatrica sia quella adulta, poiché le strutture appartenenti al tratto di efflusso ventricolare destro sono spesso coinvolte in alcune delle più comuni cardiopatie congenite e nelle loro sequele a distanza. La protesi più comunemente utilizzata è la **Melody™ Transcatheter Pulmonary Valve** – Medtronic, Parkway Minneapolis, MN, USA.

La prima segnalazione di impianto con successo di una protesi percutanea a livello della valvola polmonare risale al 2000, quando Bonhoeffer²³ eseguì il primo impianto, aprendo così la strada allo sviluppo di un vero e proprio programma di sostituzione valvolare polmonare percutanea.

Ad oggi, sono stati sottoposti a sostituzione valvolare polmonare percutanea oltre 700 pazienti, con ottimi risultati. Tale valvola è l'unica ad avere ottenuto nel gennaio scorso l'autorizzazione all'utilizzo negli Stati Uniti con l'FDA approval.

Conclusioni

L'approccio al trattamento transcaterere delle valvulopatie richiede necessariamente la collaborazione tra cardiocirurghi, cardiologi interventisti, anestesisti ed ecocardiografisti, nonché

esperti di imaging, cioè tutti i componenti di quello che si può chiamare "heart team". La decisione di eseguire tali procedure percutanee deve maturare, in ogni singolo caso, in accordo tra i diversi componenti dell'heart team tenendo in considerazione le specifiche caratteristiche anatomiche, il profilo di rischio operatorio del singolo paziente, nonché le aspettative cliniche in termini di miglioramento prognostico e della qualità di vita. L'utilizzo di score di rischio cardiocirurgico per selezionare preferenzial-

mente la TAVI si è dimostrato scarsamente discriminante in studi ad-hoc²⁴. È chiaro che i metodi di sostituzione valvolare transcattetero attualmente disponibili dovranno essere valutati nell'arco dei prossimi anni per definirne con rigore sicurezza, fattibilità ed efficacia a distanza.

Il futuro dovrà perciò svilupparsi sulla base di attenti trial clinici che comparino end-point di sicurezza e di efficacia a breve e lungo termine con la chirurgia convenzionale e miniinvasiva.

BIBLIOGRAFIA

1. 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
2. ZAJARIAS A, CRIBIER AG: Outcomes and Safety of Percutaneous Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1829-1836
3. BRUSCHI G, DE MARCO F, FRATTO P, OREGLIA J, COLOMBO P, PAINO R, KLUGMANN S, MARTINELLI L: Direct aortic access through right minithoracotomy for implantation of self-expanding aortic bioprosthetic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010 Apr 13 [Epub ahead of print]
4. CHIAM PTL, RUIZ CE: Percutaneous transcatheter aortic valve implantation: Evolution of the technology. *Am Heart J* 2009;157:229-242
5. CRIBIER A, ELTCHANINOFF H, TRON C et Al: Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:698-703
6. CRIBIER A, ELTCHANINOFF H, TRON C et Al: Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve. Mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1214-1223
7. WEBB JG, CHANDAVIMOL M, THOMPSON CR et Al: Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation* 2006;113:842-850
8. WEBB JG, PASUPATI S, HUMPHRIES K et Al: Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation* 2007;116:755-763
9. WEBB JG, ALTWEGG L, MASSON JB et Al: A new transcatheter aortic valve delivery system. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1855-1858
10. SVENSSON LG, DEWEY T, KAPADIA S et Al: United States feasibility study of transcatheter insertion of a stented aortic valve by the left ventricular apex. *Ann Thorac Surg* 2008;86: 46-55
11. GRUBE E, SCHULER G, BUELLESFELD L et Al: Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second and current third-generation self-expanding Core-Valve prosthesis: device success and 30-day clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:69-76
12. GRUBE E, GERCKENS U, WENAWESER P et Al: Percutaneous aortic valve replacement with CoreValve prosthesis (reply). *J Am Coll Cardiol* 2008;51:170-171
13. GRUBE E, BUELLESFELD L, MUELLER R et Al: Progress and current status of percutaneous aortic valve replacement: results of three device generations of the CoreValve ReValving System. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;1:167-175
14. WENAWESER P, BUELLESFELD L, GERCKENS U et Al: Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic regurgitation in degenerated bioprosthesis: the first valve in valve procedure using the Corevalve Revalving system. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;70:760-764
15. BRUSCHI G, DE MARCO F, OREGLIA J, COLOMBO P, FRATTO P, LULLO F, PAINO R, MARTINELLI L, KLUGMANN S: Transcatheter aortic valve-in-valve implantation of a CoreValve in a degenerated aortic bioprosthesis. *J Cardiovasc Med* 2010 Mar;11(3):182-185
16. TCHETCHE D, DUMONTEIL N, SAUGUET A et Al: Thirty-day outcome and vascular complications after transarterial aortic valve implantation using both Edwards Sapien and Medtronic Corevalve bioprostheses in a mixed population. *Eurointervention* 2010;5:659-665
17. PIAZZA N, ONUMA Y, JESSERUN E et Al: Early and persistent intraventricular conduction abnormalities and requirements for pacemaking after

- percutaneous replacement of the aortic valve. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:310-316
18. PIAZZA N, GRUBE E, GERCKENS E et Al: Procedural and 30-days outcomes following transcatheter aortic valve implantation using the third generation (18F) Corevalve revalving system. Results from the Multicenter, expanded evaluation registry 1-year following CE mark approval. *EuroIntervention* 2008;4:242-249
 19. SINHAL A, ALTWEGG L, PASUPATI S et Al: Atrioventricular block after transcatheter balloon expandable aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:305-309
 20. 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
 21. BONOW RO, CARABELLO BA, LYTLE BW et Al: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease). ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e1-148
 22. PIAZZA N, ASGAR A, IBRAHIM R, BONAN R: Transcatheter Mitral and Pulmonary Valve Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1837-1851
 23. KHAMBADKONE S, COATS L, TAYLOR A et Al: Percutaneous pulmonary valve implantation in humans: results in 59 consecutive patients. *Circulation* 2005;112:1189-1197
 24. PIAZZA N, WENAWESER P, VAN GAMEREN M et Al: Relationship between the logistic EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality score in patients implanted with the CoreValve ReValving System – A Bern-Rotterdam Study. *Am Heart J* 2010;159:323-329

Parole chiave

ablazione chirurgica	234-240	canalopatie	302-306
ablazione transcatetere	215-221, 222-227, 228-233, 256-261	cardiochirurgia	99-103
ACE-inibitori	164-168	cardiomiopatia/e	115-118, 302-306
aderenza terapeutica	205-208	cardiopatologia	109-114
angioplastica coronarica	390-395, 462-470	cardiopatologia ischemica	74-78, 364-373, 374-378
amiodarone	427-434	cardiopatologie congenite	44
antagonisti recettoriali		cardiotossicità	104-108, 119-128
dell'angiotensina II	164-168	case manager	331-339, 347-350
antialdosteronici	164-168	certificazione d'idoneità	
anticorpi	115-118	agonistica	295-301
anticorpi anti-fosfolipidi	115-118	chemioterapia	104-108, 109-114, 119-128
anticorpi monoclonali	104-108	chirurgia mini-invasiva	267-269, 272-274
antidepressivi	129-136	chirurgia non cardiaca	109-114
antracicline	104-108	compliance	56-64, 205-208
aritmie	79-84, 150-156, 284-288, 289-294	complicanze urgenti	137-145
arresto cardiaco	241-246	corrente tardiva di Na ⁺	79-84
artrite reumatoide	115-118	counseling genetico	29-34
assistenza meccanica	314-319	dialisi	164-168
atleta	275-283	differenze di genere	396-405
attività operativa	302-306	digitale	406-412
battiti prematuri sopraventricolari	295- 301	disturbo depressivo	129-136
battiti prematuri ventricolari	284-288, 289-294, 295-301	donna	379-389
beta-bloccanti	164-168	Doppler	177-181
biofisiopatologia	9-12	dronedarone	420-426, 427-434
biologia molecolare	374-378	drug-eluting stent	456-461
biotecnologia	443-447	ECG	275-283
biotrasformazione	21-28	ecocardiografia	177-181
blocchi atrioventricolari	295-301	epidemiologia	379-389
blocco di branca destra	275-283	epistemologia	29-34
braking phenomenon	169-172	espressione genica	374-378
bridge	307-309	eventi	45-55, 211-214
canali cellulari	85-88	farmacogenetica	3-8, 21-28
		farmacologia di genere	406-412

fenotipo	3-8	ivabradina	364-373
fibrillazione atriale	215-221, 228-233, 234-240, 256-261, 262-263, 284-288, 351-357, 413-419, 420-426, 427-434	LDL	193-198, 199-204
fisiopatologia	3-8, 79-84	linee guida	205-208
flutter atriale	215-221	loop-recorder	262-263
formazione multidisciplinare	443-447	lupus eritematoso sistemico	115-118
frequenza cardiaca	364-373	lupus neonatale	115-118
gene SCN5A	241-246	malattia	329-330
genere	379-389, 390-395	malattie reumatiche	115-118
genetic skipping	29-34	meccanismi patogenetici	9-12
gestione clinica	137-145	medicina di genere	374-378
gestione multidisciplinare	340-346	metodologia sperimentale	13-20
graft	456-461	ministernotomia	264-266, 267-269, 270-271
HDL	193-198, 199-204	minitoracotomia	264-266, 267-269
heart team	471-477	miocardite	115-118
ICD	150-156	modello informatico	443-447
ictus criptogenetico	262-263	monitoraggio	448-455
immunosoppressione	157-163	monitoraggio elettrocardiografico	256-261
impianto transcatetere	471-477	morte improvvisa	275-283, 302-306
infarto acuto del miocardio	396-405	neoplasie cardiache	99-103
infarto miocardico acuto	379-389, 390-395	neurolettici	129-136
infarto periprocedurale	193-198	organizzazione sanitaria	329-330
infezioni	157-163	organizzazione	347-350
infiammazione	146-149	ospedale	329-330, 331-339
inibitori tirosin-chinasi	104-108	outcome	420-426
insufficienza cardiaca		pace-maker	150-156
cronica	164-168	percezione dei professionisti	396-405
insufficienza cardiaca	364-373, 427-434	percezione dei sintomi	396-405
insufficienza diastolica	79-84	percorso clinico-assistenziale	347-350
insufficienza mitralica	272-274	pericardite	115-118
insufficienza respiratoria	173-176	piattaforma	437-442
ipertensione arteriosa	351-357	placca aterosclerotica	193-198
ipertrofia tubulare	169-172	polimorfismo	21-28
ipertrofia ventricolare	275-283	pompe assiali	307-309
ipossia	173-176	Port-Access	267-269, 272-274
ischemia inducibile	65-73	prevenzione	205-208, 351-357
ischemia miocardica	79-84	prevenzione secondaria	74-78
		profilo emodinamico	177-181
		proteina C-reattiva	199-204
		psicosi	129-136

psicosociale	396-405	stent medicati	146-149
qualità di vita	85-88	stile di vita	396-405
record linkage	437-442	storia ospedali	331-339
refilling vascolare	169-172	stratificazione del rischio	45-55, 211-214
Registro Clinico	390-395	stratificazione prognostica	65-73
re-intervento	264-266	studio di popolazione	13-20
restenosi	65-73	studio osservazionale	390-395
riabilitazione cardiologica	74-78	supporto meccanico	307-309
rigetto	146-149, 150-156	tachicardia ventricolare	222-227
rimodellamento	56-64	target terapeutici	9-12
ripolarizzazione precoce	275-283	telemedicina	448-455
rischio cardiovascolare	56-64, 351-357	terapia anti-ischemica	85-88
rivascolarizzazione	390-395	terapia anti-trombotica	413-419
rivascolarizzazione percutanea	358-363	tono simpatico	284-288
sclerodermia	115-118	trapianto	314-319
scompenso cardiaco	173-176	trapianto cardiaco	99-103, 137-145, 146-149, 150-156, 157-163, 307-309
scompenso cardiaco acuto	182-192	trapianto di progenitori ematopoietici	119-128
score di rischio	471-477	tromboembolismo	413-419
sensoristica	448-455	trombosi	456-461, 462-470
shock cardiogeno	182-192	tumori	109-114
sindrome coronarica acuta (SCA)	45-55, 146-149, 193-198, 211-214, 340-346, 358-363	umanizzazione	331-339
sindrome da bassa portata	182-192	Unità di Terapia Intensiva Cardiologica (UTIC)	340-346
Sindrome di Brugada	241-246, 275-283	validazione	390-395
sistema renina-angiotensina- aldosterone	164-168	valutazione clinico-assistenziale	13-20
sport	284-288, 289-294	validazione tecnica	437-442
statine	193-198, 199-204, 205-208, 358-363, 406-412	valvola aortica	270-271
stent	462-470	valvulopatie	115-118, 267-269
		vasculopatia del graft	146-149
		ventilazione non invasiva	173-176



LOSAZID

COMPRESSE RIVESTITE CON FILM

100 mg + 25 mg

losartan/idroclorotiazide



sigma-tau s. p. a.
industrie farmaceutiche riunite

ESKIM

esteri etilici di acidi grassi poliinsaturi

 **sigma-tau** s.p.a.
industrie farmaceutiche riunite



LOSAPREX 100 mg

COMPRESSE RIVESTITE CON FILM

losartan potassico

 **sigma-tau** s.p.a.
industrie farmaceutiche riunite

EFFICIB[®]

sitagliptin+metformina

Depositato all'AlFA in data 10/03/2009

Titolare A.I.C.
Merck Sharp & Dohme Ltd.

Concessionaria per la vendita
 **sigma-tau**
s.p.a.
industrie farmaceutiche riunite

Rappresentante per l'Italia
ADDENDA PHARMA S.r.l.

<http://antidiabetici.agenziafarmaco.it>

LIBRADIN

larnidipina HCl



LOSAPREX 50 mg

COMPRESSE RIVESTITE CON FILM

losartan potassico

 **sigma-tau** s.p.a.
industrie farmaceutiche riunite

Depositato presso AIFA in data 09 ottobre 2006



LOSAZID 50 mg+12,5 mg
COMPRESSE RIVESTITE

losartan/idroclorotiazide



sigma-tau
industrie farmaceutiche riunite s. p. a.



TESAVEL®



sitagliptin

Titolare A.I.C.
Merck Sharp & Dohme Ltd.

Concessionaria per la vendita
 **sigma-tau** s.p.a.
industrie farmaceutiche riunite

Rappresentante per l'Italia
ADDENDA PHARMA S.r.l.

<http://antidiabetici.agenziafarmaco.it>