

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 19 N. 4 OTTOBRE-DICEMBRE 2011

DIRETTORE RESPONSABILE
Sandro Fontana

COMITATO SCIENTIFICO
Ettore Antoncetti
Ferruccio Berti
Alfio Bianchi
Vincenzo Carbone
Alberico Catapano
Salvatore Cocuzza
Antonio Curnis
Achille Dato
Giovanni Fumo
Giovanni Gazale
Luigi Mansi
Sebastiano Marra
Igor Monducci
Paolo Mormino
Stefano Nistri
Enrico Orsini
Bruno Trimarco
Mario Verza
Massimo Volpe
Alfonso Zito

MARKETING E PUBBLICITÀ
Luisa Berretta, Paola Monferrato, Paolo Motta

REDAZIONE
Adriana Lombardi, Maria Grazia Mattavelli

PROGETTO GRAFICO
Roberto De Gregorio

STAMPA
Arti Grafiche Colombo - Gessate (MI)

DIREZIONE, REDAZIONE E AMMINISTRAZIONE
Edi.Ermes s.r.l.
Viale Enrico Forlanini, 65 - 20134 Milano
Tel. 02.7021121 - Fax 02.70211283

LA RIVISTA DELLE

ASSOCIAZIONI
REGIONALI
CARDIOLOGI
AMBULATORIALI

La rivista *Cardiologia Ambulatoriale* è pubblicata trimestralmente; il costo annuo è di 50,00 euro per le persone fisiche e di 60,00 euro per Enti e Società, da pagarsi tramite versamento sul conto corrente postale n. 51059202 intestato a Edi.Ermes S.r.l., V.le Forlanini 65, 20134 Milano. Il costo per l'estero è di 62,00 euro (persone fisiche) e di 72,00 euro (Enti e Società).

I fascicoli singoli arretrati hanno un costo di 21,00 euro.

A norma dell'art. 74 lett. C del DPR 26/10/72 n. 633 e del DM 09/04/93, il pagamento dell'IVA, assolta dall'Editore sugli abbonamenti o sui singoli numeri, è compreso nel prezzo di vendita. Pertanto non verrà in alcun caso rilasciata fattura.

La rivista *Cardiologia Ambulatoriale* viene inviata per abbonamento.

Gli abbonamenti e i numeri arretrati vanno richiesti tramite fax (02.70211283) o e-mail (abbonamenti@eenet.it) a Edi.Ermes: ufficio Abbonamenti.

© by Edi.Ermes S.r.l., divisione Centro Scientifico Editore.

Tutti i diritti di proprietà letteraria e artistica sono riservati, compreso quello di traduzione. I manoscritti e le fotografie, anche se non pubblicati, non si restituiscono. È vietata la riproduzione anche parziale (fotocopie, microfilm ecc.) senza speciale autorizzazione dell'Editore.

Aut.Trib. di Napoli n. 4342 del 22/12/1992.



ARCA
Associazioni
Regionali
Cardiologi
Ambulatoriali

<http://www.arcacardio.eu>

PRESIDENTE NAZIONALE
Giovanni Battista Zito

PRESIDENTI REGIONALI

Abruzzo
Francesco Iachini Bellisarii

Basilicata
Antonio Giovanni Cardinale

Calabria
Giuseppe Putorti

Campania
Biagio Fimiani

Emilia Romagna
Kamal Al Yassini

Lazio
Orazio Bonaccorso

Liguria
Giacomo Susco

Lombardia
Antonio Maggi

Marche
Massimo Offidani

Molise
Franco Fraticelli

Piemonte
Damiano Casalucci

Puglia
Umberto Rizzo

Sardegna
Gianmarco Fiori

Sicilia
Luigi Stella Brienza

Toscana
Carlo Panesi

Trentino Alto Adige
Giovanni Fumo

Umbria
Maria Gabriella Pinzagli

Veneto
Anna Antonietta Puggioni

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 19 N. 4 OTTOBRE-DICEMBRE 2011

LA RIVISTA DELLE

ASSOCIAZIONI
REGIONALI
CARDIOLOGI
AMBULATORIALI

EDITORIALI

- 197 LA TERAPIA DI COMBINAZIONE
NELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA
G. Pinna, S. Fontana
- 201 PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE
F. P. Calciano, A. Cardinale, L. Bolettieri

RASSEGNE

- 204 PERCHÉ IL NEFROLOGO GUARDA SEMPRE
PIÙ AL CUORE E IL CARDIOLOGO AL RENE
R. Bigazzi, D. Grimaldi, S. Bianchi
- 211 LE FISTOLE CORONARICHE
L. Zirattu

ARTICOLI ORIGINALI

- 225 ISPESSENTAMENTO MEDIO INTIMALE E FUNZIONE
ENDOTELIALE IN PAZIENTI GIOVANI
CON STORIA D'INFARTO DEL MIOCARDIO
*D. Piraino, M. Carella, G. Inga, C. Vicari,
R. L. Trovato, M. Clemente, S. Evola, S. Novo*
- 233 PROFILO DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE
NEI PAZIENTI CON PSORIASI: ASSOCIAZIONE
TRA PSORIASI, OBESITÀ E DISLIPIDEMIA
*D. Di Lisi, F. Macaione, A. Peritore, M. Meschisi,
F. Cuttitta, F. Bonura, M. R. Bongiorno, S. Novo*
- 238 PAZIENTI CON DOLORE TORACICO E CORONARIE
INDENNI: STUDIO DEL MICROCIRCOLO
CORONARICO TRAMITE TIMI FRAME COUNT
(TFC), MYOCARDIAL BLUSH GRADE (MBG)
E CONFRONTO CON LA SCINTIGRAFIA
MIOCARDICA
*V. Sucato, S. Evola, G. Pace, A. Quagliana, R. G. Tona,
R. L. Trovato, G. Inga, G. Novo, S. Novo*
- 243 IL TRATTAMENTO PERCUTANEO DEL FORAME
OVALE PERVIO, DUE ANNI DI ESPERIENZA
PRESSO IL NOSTRO CENTRO
*R. L. Trovato, S. Evola, A. Quagliana, G. Inga,
S. Magro, G. R. Tona, V. Sucato, D. Piraino,
G. Fonte, G. Novo, S. Novo*

CASO CLINICO

- 249 RIVASCOLARIZZAZIONE CORONARICA
CHIRURGICA IN UN PAZIENTE CON DISFUNZIONE
VENTRICOLARE SINISTRA POST-ISCHEMICA
E MIOCARDIO VITALE:
RUOLO DELLE PRINCIPALI TECNICHE
DI IMAGING NEL DECISION MAKING CLINICO
*A. Marzano, S. Dellegrottaglie, M. Cecere, A. Parente,
L. Casaretti, E. Pirozzi, F. Musella, S. Mosca,
G. Della Ratta, S. Conte, F. Lo Iudice, M. A. Losi,
M. Prastaro, P. Perrone Filardi*

ECOCARDIOGRAFIA

- 255 RUOLO DELL'ECOCARDIOGRAFIA NELLA DIAGNOSI
DI MASSE CARDIACHE E PARACARDIACHE:
PRESENTAZIONE DI UN CASO CLINICO
F. Del Giudice, C. Reverberi, F. Pigazzani

CARDIOLOGIA FORENSE

- 259 RILEVANZA PENALE DEL RISCHIO
PROFESSIONALE DEL MEDICO
P. M. Catalani

UP TO DATE SULL'IPERTENSIONE

- 264 LA DENERVAZIONE RENALE
NELLA SLEEP APNEA SYNDROME E NEL DIABETE
G. Pinna

N O R M E P E R G L I A U T O R I

Cardiologia Ambulatoriale, Organo Ufficiale delle Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali (ARCA), pubblica in lingua italiana articoli originali, studi epidemiologici, nuovi approcci clinico-metodologici, rassegne, editoriali, valutazioni di trial clinici.

RUBRICHE

- Editoriali
- Rassegne
- Articoli originali
- Ricerca clinica
- Casi clinici
- Gestione e organizzazione
- Dalle aziende
- Aspetti medico-legali
- Journal Club
- Recensioni
- Lettere al Direttore
- Corsi e Congressi
- Notizie dalla Società

PREPARAZIONE DELL'ARTICOLO

Il manoscritto va organizzato come segue:

1. Pagina del titolo, comprendente titolo in italiano, gli Autori, l'Istituzione dove è stato svolto il lavoro, l'indirizzo per la corrispondenza completo di numero telefonico, fax e indirizzo e-mail.
2. Abstract in italiano (richiesto solo per articoli originali, ricerca clinica, rassegne). L'abstract deve essere strutturato in background, materiali e metodi, risultati, conclusioni e terminare con 3-6 parole chiave.
3. Titolo, abstract, parole chiave in inglese (richiesti solo per articoli originali, ricerca clinica, rassegne).
4. Testo.
5. Bibliografia.
6. Didascalia per l'iconografia.
7. Iconografia.

Bibliografia

Le voci bibliografiche vanno numerate progressivamente secondo l'ordine di citazione. I numeri di riferimento vanno inseriti nel testo in apice. Ciascuna voce bibliografica deve comprendere i cognomi e le iniziali dei nomi degli Autori, citandoli tutti se il loro numero non è superiore a 6, mentre in caso contrario vanno elencati i primi 3 seguiti dalla dizione et al. In caso di riviste vanno citati, con le abbreviazioni utilizzate in Index Medicus, il nome del giornale, l'anno, il numero del volume e le pagine iniziale e finale. Per gli Abstract, il termine "abstract" racchiuso fra parentesi va anteposto al nome della rivista.

ESEMPI:

Wellens HJJ, Atiè J, Smeets JLRM, et al. The electrocardiogram in patients with multiple accessory pathways. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:745-751

Friedberg DH, Schamroth L. Atrial Parasystole. *Br Heart J* 1970;32:172-180

Lesh M, Van Hare GF, Kwasman MA, et al. Curative radiofrequency (RF) catheter ablation of atrial tachycardia and flutter. (Abstract) *J Am Coll Cardiol* 1993;21:374A

Per i libri vanno riportati l'Autore/i, il titolo, la città della Casa Editrice, la Casa Editrice, l'anno di pubblicazione del libro e le pagine iniziale e finale della parte citata.

ESEMPIO:

Schmroth L. I disordini del ritmo cardiaco. Roma: Marrapese, 1981:59-67

Per i capitoli di libri vanno riportati: titolo, Autori, Editor(s) seguiti dalla dizione "ed" o "eds" (in parentesi), città della Casa Editrice, Casa Editrice, anno di pubblicazione del libro, pagine iniziale e finale.

ESEMPIO:

Waldo AL, Carlson MD, Henthorn RW. Atrial flutter: transient entrainment and related phenomena. In: Zipes DP, Jalife J (eds). *Cardiac electrophysiology from cell to bedside*. Philadelphia: WB Saunders, 1990:530-537

Figure

Le illustrazioni devono essere numerate con numeri arabi e devono riportare una didascalia esplicativa.

Tabelle

Vanno numerate con numeri arabi e devono comprendere un titolo e/o una breve didascalia esplicativa delle abbreviazioni usate.

I manoscritti vanno indirizzati a:

Edi.Ermes srl

Viale E. Forlanini, 65

20134 Milano

Tel. 02.70.21.121

Fax 02.70.21.12.83

E-mail: a.lombardi@eenet.it

Per gli articoli originali è necessaria la dichiarazione, firmata dal primo Autore, che il lavoro non è stato pubblicato né è oggetto di esame per la pubblicazione su altra rivista.

La terapia di combinazione nell'ipertensione arteriosa

Giuliano Pinna¹, Sandro Fontana²

¹Ipertensivologo, Torino

²Direttore di Cardiologia ambulatoriale

L'ipertensione arteriosa è il risultato di una complessa interazione tra fattori genetici e ambientali, e proprio a causa di questa complessità è difficile prevedere la risposta individuale alla terapia, se si escludono in parte le ipertensioni secondarie, peraltro poco frequenti. È perciò improbabile che un singolo farmaco possa ottenere il risultato di normalizzare la pressione: questo ormai si sa. In una recente meta-analisi di *trial* placebo-controllati la risposta pressoria a un singolo agente antipertensivo non superava i 9,1 mmHg per la PAS e i 5,5 mmHg per la PAD¹. Si aggiungano poi i meccanismi controregolatori messi in atto dall'organismo in risposta a un primo abbassamento della pressione, e che possono, nel tempo, ridurre fino ad annullarlo l'effetto ipotensivizzante del farmaco (questo meccanismo vale soprattutto per i vasodilatatori). Ma neanche un'ipertensione di grado 1 controindica l'utilizzo della terapia di associazione, soprattutto se si vogliono controbilanciare gli effetti indesiderati del primo farmaco².

Le maggiori linee guida internazionali³⁻⁴ concordano su questi punti, e raccomandano l'associazione di almeno due farmaci fin dall'inizio della terapia nei pazienti con una pressione arteriosa >20/10 mmHg sui livelli target o in quelli con un'ipertensione di grado 2 o 3, o in quelli ad alto rischio cardiovascolare in cui sia necessario uno stretto controllo della pressione.

L'alternativa a un'associazione di farmaci sarebbe un aumento dei dosaggi o cambiare farmaco (monoterapia sequenziale), ma sono strade difficilmente percorribili.

La prima ipotesi non è razionale, perché la grande maggioranza degli antipertensivi ha una curva dose-risposta e, quindi, aumentando il dosaggio si rischia di aumentare gli effetti secondari senza avere in contropartita un corrispondente aumento dell'efficacia.

La seconda ipotesi, cioè la sostituzione del farmaco, va presa in considerazione solo se intervengono problemi d'intolleranza o di assoluta inefficacia (per esempio, i farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina [RAS] sono controindicati in gravidanza), per cui nella grande maggioranza dei casi il razionale migliore è una terapia di combinazione. Secondo il risultato di numerosi *trials*, la capacità di abbassare la pressione di due farmaci a basse dosi sono additive e l'aggiunta di un secondo farmaco porta a un miglioramento della PAS nell'84% e della PAD nel 65% dei casi⁵. Inoltre, l'associazione di più farmaci permette di utilizzarli a basse dosi, sfruttando al massimo l'effetto terapeutico senza subirne, proprio in virtù dei bassi dosaggi, gli effetti indesiderati. In base a un loro studio, Wald et al. affermano che la combinazione di due o più farmaci ottiene una riduzione della pressione arteriosa cinque volte maggiore che raddoppiando la singola dose⁶. Ridurre la pressione significa anche ridurre il rischio di eventi cardiovascolari: è quanto dimostra un vasto studio di Corrao et al.⁷, effettuato in Lombardia, che ha dimostrato che i pazienti (40-79 anni) che cominciavano la terapia antipertensiva con un'associazione ottenevano una riduzione del rischio cardiovascolare maggiore dell'11% rispetto a quelli

che cominciavano con la monoterapia (95% CI: da 5 a 16%). In particolare, l'incidenza delle complicazioni cerebrali e cardiache si riduceva, rispettivamente, del 12 e 8%, se confrontata con la monoterapia.

Inoltre, sempre Corrao⁸, sorprendentemente forse, ha dimostrato che il tasso di discontinuazione della terapia si riduce in pazienti trattati con una terapia di combinazione (sia prefissata sia estemporanea) rispetto a quelli trattati in monoterapia.

Infine, molti dati indicano che l'associazione riduce anche la variabilità pressoria, e questo è un argomento piuttosto forte, considerata la crescente importanza che si attribuisce alla variabilità pressoria⁹⁻¹¹.

Quindi, terapia di combinazione *sì*, anche in fase iniziale. Ma *quale* combinazione? Sever e Messerli recentemente hanno pubblicato un'ampia disamina della letteratura e dividono le combinazioni in ottimali, accettabili, sconsigliate (tabella 1)¹². Dalla loro disamina emerge chiaramente che la migliore associazione per prevenire gli eventi cardiovascolari (inclusi IM e *stroke*) è quella tra calcioantagonisti (CCB) e ACE-inibitori (ACEI) o tra CCB e ARBs. Migliore di quella diuretici/ACEI o diuretici/ARBs e, ancor più, dell'associazione diuretici/betabloccanti (BB). L'associazione diuretici/ACEI o diuretici/bloccanti del recettore per l'angioten-

sina (ARBs) è comunque consigliabile poiché le due componenti si integrano e si compensano tra di loro, tanto che sono da tempo in commercio in associazione fissa. Purtroppo sui diuretici vige una certa confusione perché si suddividono in classi ben diverse tra di loro e gli stessi tiazidici non sono tutti uguali: il clortalidone è più efficace dell'idroclorotiazide, grandi *trial* come l'ALLHAT hanno utilizzato il clortalidone, ma si parla sempre genericamente di tiazidici e i preparati in commercio sono quasi tutti in associazione con l'idroclorotiazide. Recentemente è stato pubblicato lo studio HYVET, che ha utilizzato trandolapril/indapamide (un diuretico simil tiazidico) *vs* placebo sul grande anziano e l'associazione ha ridotto la *stroke* del 30% e lo scompenso del 64%¹³.

Come riassunto nella tabella 1, gli Autori pongono tra le associazioni non consigliabili quelle tra ACEI/ARBs e anche quelle tra inibitori della renina e ACEI o ARBs. In verità molti non condividono una limitazione così drastica e gli stessi Autori, nel testo, ammorbidiscono la loro posizione affermando che, per ora, non disponiamo di dati sufficienti per poter raccomandare questo tipo di associazioni, almeno nella *routine* clinica. A nostro parere l'associazione ha una sua razionalità, anche se non ha dato i risultati sperati soprattutto nello scompenso, ma rimane di nicchia per certe situazioni dove si vuole bloccare completamente il RAS.

Un'altra associazione che in passato era considerata irrazionale e che ora è valutata come accettabile, anche se non ottimale, può essere quella tra due CCB, uno diidropiridinico e verapamil o diltiazem. Una recente metanalisi fornisce dati incoraggianti ma mancano ancora studi su ampia scala¹⁴.

Controindicata, invece, l'associazione BB/clonidina, che può provocare blocchi cardiaci e un eccessivo *rebound* alla sospensione. Anche l'associazione clonidina/doxazosina è irrazionale poiché i meccanismi d'azione interferiscono tra di loro.

Tornando alla tabella 1, un altro elemento discutibile è l'aver catalogato tra le associazioni non accettabili quella tra ACEI o ARBs e BB. Sappiamo che i cardiologi la utilizzano regolarmente perché riduce il re-infarto e migliora la sopravvivenza. Tuttavia, sull'ipertensione di per sé quest'associazione ha scarso valore aggiuntivo.

Tabella 1 - Raccomandazioni per le terapie di combinazione nell'ipertensione

Ottimali	ACEI/ CCB ARBs/Diuretici ARBs/CCB ACEI/Diuretici
Accettabili	BB/Diuretici CCB (DHP)/BB CCB/Diuretici Inibitori renina/Diuretici Inibitori renina/CCB CCB DHP/CCB non DHP
Irrazionali	ACEI/ARBs Inibitori renina/ACEI o ARBs ACEI o ARBs o Inibitori renina/BB CCB non DHP/BB Centrali/BB Clonidina/Doxazosina ACEI/ARBs

(da Sever e Messerly, 2011; modificata)

Un consenso crescente acquistano le combinazioni precostituite, che sono meglio accettate dal paziente e permettono una migliore *compliance*. Questo è il maggiore vantaggio, ma al momento non esistono *trial* testa a testa che documentino la superiorità delle associazioni fisse rispetto a quelle libere. In una recente metanalisi si è visto un *trend* a un miglior controllo della pressione nell'associazione precostituita (forse proprio per la migliore aderenza), ma le differenze sono state osservate principalmente in *trial* non randomizzati, mentre in quelli randomizzati non sono state significative¹⁵⁻¹⁶.

L'associazione fissa pone anche dei problemi:

- nella fase di titolazione del farmaco si possono verificare degli effetti secondari dose-dipendenti. Ma se stiamo utilizzando due farmaci in combinazione fissa potremmo avere difficoltà a capire quale tra i due farmaci sia responsabile dell'effetto secondario;
- anche il pur riconosciuto vantaggio di poter dare la dose giornaliera in un'unica somministrazione ha qualche risvolto non propriamente positivo: una pillola può non coprire le 24 ore, ma con una somministrazione a orari diversi dei due principi attivi forse potremmo, a parità di dosaggi, coprire tutte le 24 ore;
- per contro, se otteniamo un risultato ottimale partendo dalla combinazione fissa, non è detto che uno dei due principi attivi non sia stato dato senza necessità.

L'AIFA, in una nota dell'aprile 2011, consiglia che si arrivi alla combinazione fissa dopo un'adeguata titolazione delle somministrazioni libere¹⁷.

Se non si hanno ancora delle certezze sull'associazione precostituita di due farmaci, maggiori incertezze si hanno sull'associazione di tre o più farmaci nella stessa pillola, di cui qualcuno neanche ipotensivo (statine, ASA, acido folico eccetera), il cosiddetto "pillolone".

Infine, ultimo aspetto da tenere in considerazione, i farmaci utilizzati nelle associazioni sono spesso generici e questo può influire sull'*outcome*, in termini di efficacia controllata del farmaco.

Quanto detto finora non significa che le associazioni precostituite siano da abbandonare. Tutt'altro:

se il miglioramento della *compliance* al trattamento è uno dei loro punti di forza, e se il miglioramento della *compliance* significa migliore controllo della pressione¹⁸, e se migliore controllo della pressione significa, come ormai inequivocabilmente dimostrato, miglioramento degli *outcome* cardiovascolari, tutto lascia prevedere che migliore *compliance* significhi riduzione degli eventi¹⁹⁻²¹. Ma non bisogna adottare un atteggiamento entusiastico o acritico.

In conclusione:

- la grande maggioranza (se non tutti) dei pazienti necessita di due o più farmaci di differenti classi per ottenere un buon controllo della pressione;
- la terapia di combinazione dovrebbe essere iniziata se i pazienti hanno una PA >20/10 mmHg sui livelli target;
- la terapia di combinazione è efficace e ben tollerata;
- è preferibile adottare le combinazioni considerate ottimali;
- le combinazioni precostituite sono concettualmente molto utili per ragioni di costi e di *compliance* del paziente, ma:
 - i dati che abbiamo a disposizione non supportano ancora la loro superiorità rispetto alle combinazioni libere;
 - non esistono *trial* che abbiano confrontato testa a testa le combinazioni precostituite e quelle libere;
 - secondo le raccomandazioni AIFA sarebbe meglio utilizzarle dopo un periodo di adeguata titolazione delle associazioni libere.

Bibliografia

1. Dickerson JE, Hingorani AD, Ashby MJ, Palmer CR, Brown MJ. Optimisation of antihypertensive treatment by cross-over rotation of four major classes. *Lancet* 1999;353:2008-13
2. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL, on behalf of the American Society of Hypertension Writing Group. Combination therapy in hypertension: ASH position paper. *J Clin Hypertens* 2011;13:146-54
3. Chobanian A, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52
4. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-58

5. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1427-34
6. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290-300
7. Corrao G, Nicotra F, Parodi A, et al. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice. *Hypertension* 2011;58:566-72
8. Corrao G, Parodi G, Zambon A, et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step: evidence from daily life practice. *J Hypertens* 2010;28:1584-90
9. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:906-15
10. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010;375:895-905
11. Kotchen TA. Expanding role for combination drug therapy in the initial treatment of hypertension? Editorial comment. *Hypertension* 2011;58:550-1
12. Sever PS, Messerli FH. Hypertension management 2011: optimal combination therapy. *European Heart Journal* 2011;32:2499-506
13. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age and older. *NEJM* 2008;358:1887-98
14. Alviar CL, Devarapally S, Romero J, et al. Efficacy and safety of dual calcium channel blocker therapy for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *ASH* 2010
15. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety and effectiveness of fixed dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010;55:399-407
16. Tocci G, Volpe M. Modern clinical management of arterial hypertension: fixed or free combination therapies? High blood pressure & cardiovascular prevention 2011; vol XVIII (suppl 1)
17. Raccomandazioni AIFA per la terapia di combinazione nel trattamento dell'ipertensione. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/raccomandazioni-aifa-la-terapia-di-combinazione-nel-trattamento-dell'ipertensione>. Aprile 2011
18. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004;43:10-17
19. Krousel-Wood M, Thomas 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;19:357-62
20. Nelson MR, Reid CM, Ryan P, Willson K, Yelland L. Self-reported adherence with medication and cardiovascular disease outcomes in the Second Australian National Blood Pressure Study (ANBP2). *Med J Aust* 2006;185:487-89
21. Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007;297:177-86

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Giuliano Pinna
Via Bertola 86
10122 Torino
E-mail: giuliano.pinna@gmail.com

Prevenzione cardiovascolare

F. Paolo Calciano¹, Antonio Cardinale², Lucia Bolettieri³

¹Responsabile medico Associazione Amici del Cuore Grassano

²Dipartimento di Cardiologia, Unità Operativa di Angiologia, Matera

³Presidente Associazione Amici del Cuore Grassano

Le malattie cardiovascolari rappresentano ancora oggi la principale causa di morte in Italia. Un dato importante sul quale riflettere è che per lo meno nella loro maggioranza, essenzialmente le forme arteriosclerotiche, possono essere in larga parte prevenibili. Molti tra i fattori di rischio delle malattie cardiovascolari possono essere modificabili. I dati epidemiologici ci dicono - in base ai dati PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia) raccolti nel 2008 - che "in Italia, tre adulti su dieci (32%) sono in sovrappeso, mentre uno su dieci è obeso. Dunque, in totale, il 42% della popolazione tra 18 e 69 anni è in eccesso ponderale. La Lombardia è la regione con la percentuale più bassa di persone in eccesso ponderale (33%), mentre la Basilicata è quella con il tasso più alto (54%)". Analizzando i dati dei bambini, "il 4% risulta in sovrappeso e il 12% è obeso: quindi, nel nostro Paese, oltre 1 milione e 130 mila bambini tra i 6 e gli 11 anni sono in eccesso ponderale. Le percentuali più alte si registrano nelle regioni meridionali. In testa troviamo la Campania". Dati eloquenti che mostrano una realtà che stride con altri dati. L'UNESCO (*United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization*) ha inserito, il 16 novembre 2010, la "dieta mediterranea" nel Patrimonio immateriale dell'umanità. Considerando tale riconoscimento ci sarebbe da pensare che, in queste regioni, dovrebbe esserci un'incidenza minore di patologie dismetaboliche o cardiovascolari. La realtà è diversa.

Siamo lontani dagli inizi degli anni Cinquanta, allorquando lo studioso americano Ancel Keys,

durante un soggiorno a Pioppi (frazione di Pollica), nel Cilento, analizzava le abitudini alimentari di quella parte d'Italia in relazione alle malattie cardiovascolari e le comparava con le abitudini alimentari d'altri Paesi. Il *Seven Countries Study* è uno studio comparativo dei regimi alimentari di soggetti di età compresa tra i 40 e i 59 anni, per un totale di 12.000 casi, che interessa sette Stati di tre continenti (Finlandia, Giappone, Grecia, Italia, Olanda, Usa e Jugoslavia). I dati raccolti, confrontati anche con quelli di altri studi simili, rivelano chiaramente come nelle popolazioni del Bacino mediterraneo, che si alimentano secondo i canoni della dieta mediterranea (pasta, pesce, prodotti ortofrutticoli, olio di oliva), la percentuale di mortalità per cardiopatia ischemica sia molto più bassa rispetto a quella dei soggetti di altri Paesi, quali la Finlandia o l'Olanda, dove il regime alimentare quotidiano include molti grassi saturi (burro, strutto, latte, carne rossa).

La peculiarità e l'importanza della dieta mediterranea sono comunque precedenti agli anni Cinquanta. Precursore, nel 1939, il medico nutrizionista italiano, Lorenzo Piroddi, il quale intuisce il collegamento tra alimentazione e malattie come il diabete, la bulimia e l'obesità. Qualcosa però non funziona. Considerando l'andamento della curva dell'obesità, ci sarà d'attendere un notevole incremento della morbidità e della mortalità per malattie cardiovascolari, dismetaboliche e altro. Il tutto rischia di divenire un'epidemia socio-sanitaria assistenziale, con costi enormi. Situazione d'allerta della quale l'Occidente, evoluto e ricco, sta iniziando a prendere coscienza con preoccupazione.

L'episodio della Scozia, dove le autorità hanno allontanato dalla famiglia quattro figli in quanto obesi, nonostante le attenzioni ricevute e dopo essere stati seguiti da assistenti sociali, è una spia allarmante. Aldilà delle motivazioni etiche (è giusto allontanare dalla famiglia d'origine i figli per una motivazione siffatta?), resta un dato di fatto: vi è una discussione forte su tali problemi, discussione che ruota intorno alla domanda se sia giusto che uno Stato si faccia carico delle cure relative alle cattive abitudini di una persona; cattive abitudini che riguardano lo stile di vita e, quindi, l'alimentazione, l'attività fisica, le abitudini voluttuarie, quali fumare ed eccedere con l'alcool. È un problema non da poco: immaginate di dire no alla cura facendo ricadere questa sulle spalle del singolo cittadino e/o della sua famiglia. Immaginate di dover sostenere le spese per un infarto del cuore in cui il fattore patogenetico determinante sia l'obesità, la sedentarietà o il fumo. E, ancora, un cancro del polmone in cui il fumo sia quel fattore.

Occorrerebbe rimboccarsi le maniche. La medicina dovrebbe prevedere un percorso importante non solo per la diagnostica e la cura – su questo siamo messi bene – ma un identico percorso in tema di prevenzione primaria, che non dovrebbe essere unicamente farmacologica (per esempio, l'acido acetilsalicilico), anche se oggi questo ruolo è *sub judice*, per alcuni, nella prevenzione della malattia cardiovascolare ischemica.

Prevenzione intesa come elemento culturale che poi determini ricadute pratiche in tema di stile di vita. Alcune esperienze significative sono già state fatte. Proponiamo la nostra esperienza. Esperienza *in itinere*, che continua in modo costante da oltre sei anni, con due approcci: il primo costituito da divulgazioni periodiche rivolte ai cittadini, incontri con specialisti sui temi della prevenzione cardiovascolare, delle malattie dismetaboliche, sullo stile di vita inteso come pratica quotidiana familiare e sociale. Il secondo volto all'educazione in alcune classi delle scuole primarie e secondarie di Grassano e di Matera, dove si trattano questi temi in incontri mensili, favorendo la partecipazione attiva da parte dei ragazzi e degli insegnanti, e ricercando quella delle famiglie. Inviando altresì materiale informativo, divulgativo e consigli pratici (compresi consigli alimen-

tari) a casa, per cercare d'indurre a una riflessione e, ove necessario, a un cambiamento nelle abitudini alimentari e nell'uso del tempo libero, che veda meno sedentarietà e più moto, partendo dall'invito a camminare a passo svelto per 45 minuti al giorno, invogliando i ragazzi a non trascorrere il tempo libero davanti alla televisione o al computer, bensì all'aria aperta insieme ai loro amici. E, ancora, invitandoli all'attività sportiva e consigliando loro gli sport di squadra che favoriscono anche lo sviluppo della tolleranza e del rispetto reciproco. Un approccio, questo, proposto dall'Associazione Amici del Cuore di Grassano, condiviso negli ultimi anni dalla Fondazione per il Tuo Cuore.

L'Associazione di Grassano è determinata e contestualmente aperta a sollecitazioni positive a integrazioni e collaborazioni con altre associazioni: Vivi la strada, Coldiretti, Osservatorio sull'Alcol e Osservatorio sul Fumo dell'Istituto Superiore della Sanità, con il Responsabile universitario del Centro delle Malattie Dismetaboliche Infantili. Inoltre, a un collegamento con la cardiologia della realtà locale, con gli ambulatori di Angiologia e con quello della Nutrizione dell'Ospedale Madonna delle Grazie di Matera, con responsabili di Medicina Sportiva, e con altre associazioni che operano in ambito cardiovascolare. E, ancora, a incontri con classi romane; a confronti allargati tramite la scuola con progetti *eTwinning* per uno scambio con istituti all'estero – quali le esperienze con scuole spagnole e slovacche – per un confronto sulle abitudini dei ragazzi e sui temi dello stile di vita. Un progetto avanzato e all'avanguardia che ha prodotto negli anni alcuni testi e grazie al quale sono emerse tante problematiche. Alcune ampiamente conosciute, come la disparità economica tra l'investimento pubblicitario nel mondo per promuovere una sana e corretta alimentazione e la spesa per il *junk-food* (ossia cibo spazzatura). Nel mondo, per ogni dollaro speso per promuovere alimenti sani, se ne spendono 500 per propagare *junk-food* (Patel Raj, 2008), 40 spot all'ora sul cibo. Non solo questo. Il dato preminente emerso in questi anni è quello relativo a una grande criticità: la *famiglia*. Emerge l'assenza verso un compito fondamentale quale educare e promuovere la salute dei suoi membri.

Oggi è possibile, sin dai bambini, verificare in

modo semplice un parametro importante l'IRC (Indice di Rischio Cardiovascolare, rapporto circonferenza addominale/altezza; sovrappeso con $W/H > 0,5$). A tale proposito, abbiamo anche iniziato dei controlli in bambini e ragazzi compresi in una fascia d'età tra i 5 e i 18 anni, determinando l'IRC, il BMI, la PA, il dosaggio del glucosio e del colesterolo. In presenza di dati anomali, oltre a suggerire consigli di prevenzione, alimentari eccetera, nei casi significativi consigliamo la misurazione dell'IMT (lo spessore intima della carotide) alla ricerca di eventuali segnali iniziali di danno vasale, indice di un rischio cardiovascolare precoce. In questa fase di lesioni non stabilizzate, si può ottenere il ritorno a un quadro anatomico di normalità.

Prevenzione attiva, non semplice, indispensabile se domani si vorrà diminuire l'incidenza delle malattie cardiovascolari, delle malattie ischemiche cardiache, della morte improvvisa. Prevenzione intesa anche in maniera pratica, favorendo la formazione di giovani in grado d'intervenire in modo adeguato in situazioni di forte emergenza, quale l'arresto cardiaco. Il progetto che si porta avanti nelle scuole prevede cinque temi, ossia l'alimentazione, l'attività fisica, il fumo, l'alcol, e, ciliagina sulla torta dallo scorso anno, la prevenzione dell'arresto cardiaco tra i banchi di scuola. L'associazione Amici del Cuore di Grassano, con Basilicata Soccorso e gli istruttori qualificati dell'ASM, hanno formato oltre 160 ragazzi con i corsi di BLSD (*Basic Life Support and Defibrillation*) per riconoscere un arresto cardiaco e mettere in atto le misure di rianimazione cardiovascolare, con l'eventuale utilizzo del DAE (defibrillatore semiautomatico esterno). Corsi sponsorizzati da privati per quanto concerne le spese essenziali. Questo tema è stato particolarmente gradito dai ragazzi, i quali si sono dimostrati entusiasti, partecipando in modo attivo. Grazie al programma, diversi giovani oggi possono intervenire nei luoghi da loro frequentati, dagli impianti sportivi alle discoteche. Va infine sottolineata l'importanza di favorire una pratica diffusa sul territorio, non solo come conoscenza culturale, bensì come preparazione attiva. L'impegno è quello di ampliare il numero dei ragazzi istruiti e, contestualmente, mantenere aggiornati coloro che hanno acquisito la pratica grazie a corsi annuali di *retraining*. Un impegno non da poco, laddove si consi-

deri che l'Associazione – Onlus, ossia senza scopo di lucro – si autofinanzia.

Naturalmente è possibile mettere in atto anche altre iniziative, alcune delle quali dovrebbero essere stimolate dai responsabili della salute. Un esempio pratico è quello dell'Associazione di Grassano, la quale ha proposto ai panificatori del piccolo centro di ridurre del 15-20% il sale nella panificazione. Tra i commercianti, almeno alcuni hanno risposto positivamente. Il sapore del pane non è cambiato, o al massimo in modo impercettibile, e senz'altro si è avuto un guadagno diffuso in termini di salute. Occorre favorire incontri tra artigiani del pane e autorità sanitarie, per mettere in atto misure simili a questa, a costo zero, ma con evidenti e notevoli benefici in termine di salute. È infatti importante valorizzare sul territorio chi opera concretamente e può offrire un reale contributo positivo alla società nella sua interezza. Un altro dato è emerso dalla conduzione pratica del progetto relativo al consumo di frutta a scuola. Consumo mediamente basso. Agli inizi del progetto e alla fine, grazie alla collaborazione della Coldiretti, si è offerta frutta agli alunni. L'iniziativa è stata gradita e alcune classi hanno accettato di consumare nel *break* scolastico, almeno una volta alla settimana, la frutta. È importante però avere le idee chiare, credere nel progetto e lavorare seriamente. I risultati possono arrivare. L'impegno, d'altro canto, non può essere occasionale. Non serve.

Ritorniamo alla famiglia. Associazioni, scuole, medici, società scientifiche possono impegnarsi, fornire informazioni, consigli, e sostenere il cambiamento, che deve divenire pratica quotidiana coinvolgendo, in primo luogo, proprio la famiglia.

Infine bisogna sottolineare che non abbiamo potuto affrontare due temi forti per i ragazzi, quali il fumo e l'alcol, perché meritano uno spazio adeguato. Vogliamo perciò terminare con un pizzico di ottimismo. Cambiare si può ma dipende da noi. Modificare in positivo lo stile di vita ci farà vivere meglio. Il nostro auspicio per i ragazzi è: vogliate bene a voi stessi.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Antonio Cardinale

E-mail: cardinale11@virgilio.it

Perché il nefrologo guarda sempre più al cuore e il cardiologo al rene

Why Nephrologists Take Better Care to the Heart and Cardiologists to the Kidney

Roberto Bigazzi¹, Daniela Grimaldi², Stefano Bianchi²

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Specialistica USL6 Livorno.

²UO di Nefrologia e Dialisi, USL6 Livorno

Abstract

La prevalenza della malattia renale cronica (CKD) è in forte aumento principalmente a causa della attuale “epidemia” di obesità, sindrome metabolica e diabete mellito. La malattia renale cronica è ben conosciuta come potente fattore di rischio di sviluppo di patologia cardiovascolare che, a propria volta, rappresenta la principale causa di morte nel paziente affetto da CKD, sia sottoposto a dialisi sia in trattamento conservativo. Alla luce di tutto ciò è lecito affermare che il nefrologo guarda con sempre maggiore attenzione al cuore e il cardiologo al rene.

Parole chiave: insufficienza renale cronica, eventi cardiovascolari

The prevalence of chronic kidney disease (CKD) is increasing alarmingly mainly as a result of an ongoing epidemic of obesity, metabolic syndrome, and diabetes mellitus. CKD is a well-recognized risk multiplier for the development of cardiovascular disease (CVD) and it is also widely known that CVD is the leading cause of morbidity and mortality in patients with CKD in conservative treatment or in dialysis. More frequently cardiologists and nephrologists have to talk each other.

Key words: chronic kidney disease, cardiovascular events

Il nefrologo guarda con sempre maggiore attenzione al cuore perché le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte e di ospedalizzazione nei pazienti con insufficienza renale cronica sia durante la fase della terapia conservativa, sia quando, per il raggiungimento della fase terminale della malattia renale, i pazienti iniziano la terapia sostitutiva (emo-dialisi, dialisi peritoneale e trapianto renale). Nei Paesi industrializzati il numero complessivo dei pazienti con nefropatia cronica e insufficienza renale è in continua crescita e questo aumento risulta di dimensioni tali da configurare una vera e propria emergenza sanitaria. Negli Stati Uniti la prevalenza di pazienti con valori di filtrazione glomerulare (GFR, *Glomerular Filtration Rate*) <60 ml/min è stimata intorno al 4,7%

della popolazione generale, mentre in Italia è stimata intorno al 3%.

I dati epidemiologici indicano che la maggior parte dei pazienti affetti da insufficienza renale nei suoi vari stadi evolutivi non ha il tempo necessario per osservare il declino della funzione renale e, quindi, alla fine giungere all'uremia terminale poiché sono destinati a morire per altre patologie e, fra queste, quella cardiovascolare rappresenta la causa più frequente¹. Inoltre, è ormai ampiamente dimostrato come, nella popolazione generale, una compromissione della funzione renale, intesa come valore di GFR, sia predittiva di un'elevata morbidità cardiovascolare, essendo legata a eventi acuti, quale l'infarto miocardico, o cronici, come lo scompenso cardiaco².

IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEL PAZIENTE NEFROPATICO

Nei pazienti con malattia renale ai tradizionali fattori di rischio cardiovascolare (sesso, fumo, età, familiarità per malattie cardiovascolari, ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete mellito, sedentarietà eccetera) si aggiungono fattori di rischio cardiovascolari specifici dello stato di insufficienza renale quali l'aumentato stress ossidativo, l'alterato metabolismo calcio-fosforo, l'anemia, l'infiammazione eccetera. Tutto questo spiega perché, in pazienti con malattia renale cronica, una malattia cardiovascolare possa nascere e progredire e come quest'ultima, a sua volta, possa condizionare la prognosi, la morbilità e la mortalità, sia nel caso si trovino nella condizione clinica di nefropatia in predialisi, sia in dialisi o in fase di trapianto renale.

Alcuni tra i fattori di rischio cardiovascolare del paziente nefropatico possono considerarsi immodificabili (sesso, età, aspetti genetici eccetera), mentre altri, modificabili, sono suscettibili di un intervento terapeutico in grado di ridurre o annullare il loro peso specifico nell'indurre e mantenere un'elevata condizione di rischio³.

Purtroppo il cardiologo gestisce nella pratica clinica il paziente nefropatico con malattia cardiovascolare utilizzando percorsi diagnostici e terapeutici diversi da quelli utilizzati nel paziente cardiopatico senza concomitante danno renale. Questo è in parte giustificato dal fatto che esistono delle condizioni peculiari dello stato cardiovascolare del soggetto nefropatico, che alla fine potrebbero giustificare il diverso comportamento diagnostico-terapeutico.

IL "RENALISMO" O "NICHILISMO TERAPEUTICO"

L'elevata comorbilità caratteristica di questi pazienti potrebbe spingere il cardiologo a una maggiore cautela nella prescrizione dell'iter diagnostico-terapeutico usuale. Molto spesso gli scarsi successi ottenuti nel gestire la patologia cardiovascolare del paziente nefropatico sono condizionati dal fatto che lo stato fisiopatologico tipico di questa condizione clinica

accelera i processi di malattia aterosclerotica miocardica e valvolare, creando una conseguente possibile sensazione di sfiducia nell'operatore.

In ultimo, il timore di utilizzare sostanze, come il mezzo di contrasto iodato, comunemente usate nella pratica diagnostica e interventistica cardiologica, potrebbe limitare l'approccio diagnostico e, quindi, terapeutico al paziente che contemporaneamente presenta una malattia renale e una cardiovascolare.

Tutto questo può far sì che soggetti nefropatici che presentano una patologia cardiaca possano essere sottoposti a metodiche diagnostiche e/o trattamenti terapeutici in misura inferiore (o a diversa intensità) rispetto ad altri pazienti che non presentano insufficienza renale cronica (IRC).

A questo proposito alcuni Autori hanno recentemente coniato il termine renalismo, o nichilismo terapeutico, intendendo con tale definizione quell'atteggiamento remissivo del cardiologo che, in ultima analisi, determina una strategia diagnostico-terapeutica troppo cauta nell'approcciare i fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti nefropatici, nonostante l'evidenza della loro grande importanza nel contribuire all'elevata mortalità e morbilità di detti pazienti.

Il primo dato in questo senso è una sottoanalisi del Registro multinazionale GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*), che include e valuta prospettivamente pazienti con patologia coronarica acuta⁴. I pazienti con insufficienza renale moderata o severa (GFR fra 30 e 60 ml/min o < 30 ml/min) e patologia coronarica acuta erano più anziani, con maggiori comorbilità e presentavano una mortalità più elevata rispetto ai pazienti con insufficienza renale cronica, normale o lieve.

Tuttavia, durante il periodo di ospedalizzazione i pazienti con IRC moderata o severa erano coloro che meno frequentemente venivano trattati con antiaggreganti piastrinici, beta-bloccanti, statine e inibitori della glicoproteina IIb/IIIa. Le metodiche di rivascolarizzazione diminuivano significativamente con il diminuire della funzione renale.

Un altro esempio proviene dall'analisi dello studio *Cooperative Cardiovascular Project (CCP)*. Questo studio, sponsorizzato da Medicare e Medicaid, valutava le moda-

lità di trattamento e l'*outcome* di pazienti anziani affetti da infarto miocardico acuto, arruolati in oltre 1600 ospedali selezionati a causa della loro diversità nell'utilizzo delle procedure diagnostico-terapeutiche cardiologiche e appartenenti ad aree geografiche e sociodemografiche diverse⁵. Nei pazienti con IRC si osservava una maggiore mortalità fra coloro che non erano sottoposti ad angiografia coronarica rispetto a coloro nei quali era effettuata una coronarografia. Pochi pazienti con IRC (25,2% vs 46,8%) erano sottoposti a esame coronarografico e conseguente angioplastica, nonostante la presenza dei criteri necessari. Quando l'analisi dei dati si è limitata ai soli pazienti con IRC, nei quali era indicata l'angiografia, è emerso che la mortalità a un anno era circa doppia in coloro che non eseguivano l'esame rispetto a coloro che erano sottoposti a esame angiografico e a pratiche di rivascolarizzazione coronarica.

Uno studio effettuato su oltre 1.000 pazienti anziani con pregresso infarto del miocardio, sopravvissuti almeno 90 giorni dopo l'evento, ha evidenziato come la riduzione della funzione renale si accompagnava a una prescrizione significativamente ridotta, in fase di dimissione, di beta-bloccanti, statine, ACE inibitori e sartani⁶.

La ricerca di strategie terapeutiche innovative e multidisciplinari condivise tra nefrologi e cardiologi, da attuarsi già nelle fasi iniziali dell'insufficienza renale cronica, rappresenta la strategia terapeutica più efficace per cercare di migliorare la prognosi nei pazienti con insufficienza renale e ottimizzare la gestione economico-assistenziale del malato renale.

Un limite concreto alla realizzazione di queste strategie sta nel fatto che fino a oggi i maggiori *trial* di intervento sulla malattia cardiovascolare hanno frequentemente escluso pazienti con insufficienza renale o non hanno fornito informazioni adeguate circa la funzione renale della popolazione arruolata o gli effetti di intervento in pazienti con malattia renale.

IL CARDIOLOGO GUARDA AL RENE

Sono numerosi, nella pratica clinica, i motivi per i quali i cardiologi guardano con attenzione al rene, alla

sua funzione e alle sue alterazioni. Un primo aspetto concerne il ruolo dell'alterazione della funzione renale nel predire la comparsa di una patologia cardiovascolare. La funzione renale predice la manifestazione di eventi cardiovascolari sia nella popolazione generale sia in particolari gruppi di soggetti a elevato rischio cardiovascolare, in particolare ipertesi e diabetici.

Dai dati del *Kaiser Permanente Renal Registry* è emerso che maggiore è la compromissione funzionale osservata, più elevato sarà il numero di eventi riscontrato. Un analogo potere predittivo della funzione renale è stato osservato in numerosi altri studi e in differenti tipologie di pazienti.

Nel post-infarto l'andamento della funzione renale condiziona gli *end-point* cardiovascolari più della compromissione cardiaca basale: all'aumento del GFR cresce anche il rischio di eventi cardiovascolari⁷ e si riduce la sopravvivenza libera da scompenso cardiaco⁸.

La presenza di microalbuminuria o proteinuria possiede un analogo potere predittivo sulla prognosi cardiovascolare. In pazienti con diabete mellito, il valore dell'escrezione urinaria di proteine predice la comparsa di eventi cardio- e cerebrovascolari e lo stesso si osserva in pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra⁹. Anche nella popolazione generale si evidenzia una correlazione altamente significativa fra escrezione urinaria di albumina e mortalità cardiovascolare.

Le variazioni di microalbuminuria/proteinuria correlano altresì con la prognosi dei pazienti con nefropatia diabetica conclamata trattati con un AT1 antagonista; coloro che ottenevano una riduzione della proteinuria durante il trattamento mostravano un numero di eventi cardiovascolari significativamente inferiore rispetto a coloro che non ottenevano alcuna variazione della proteinuria¹⁰.

Il cardiologo, quindi, può (*e deve*) guardare al rene se vuole conoscere meglio il futuro dei suoi pazienti e valutare l'efficacia degli interventi terapeutici; misurando due parametri di funzione/danno renale, poco costosi e facilmente eseguibili in ogni struttura sanitaria, è in grado di fornire, quando misurati basamente e durante, per esempio, uno specifico intervento terapeutico, informazioni sulla prognosi cardiovascolare di diverse popolazioni di pazienti.

Le linee guida della Società Europea di Cardiologia e dell'Iperensione Arteriosa indicano che la funzione renale e la presenza di microalbuminuria e proteinuria sono superiori a tutti gli altri *marker* relativamente a potere predittivo, facilità di esecuzione e costo.

Altro motivo per il quale i cardiologi guardano (o dovrebbero guardare) al rene è rappresentato dal fatto che in moltissime malattie del cuore è presente un'alterazione della funzione renale.

Il valore della filtrazione glomerulare permette, infatti, di identificare una percentuale elevata di pazienti cardiopatici nei quali esiste una compromissione, anche marcata, della funzione renale. L'esempio più sorprendente è rappresentato probabilmente dai pazienti con scompenso cardiaco, dove la percentuale di soggetti con deficit funzionale renale anche grave è particolarmente elevato¹¹.

In questi pazienti, il riconoscimento del deficit funzionale renale è di particolare importanza non soltanto per quanto riguarda il significato prognostico generale (sopravvivenza), ma anche per l'identificazione e il trattamento di alcuni aspetti sicuramente correlati al livello del deficit della funzione renale, come, per esempio, la correzione dell'anemia.

Per ultimo, i cardiologi devono interessarsi al rene (non meno di quanto i nefrologi devono guardare al cuore) perché numerose terapie cardiologiche (per esempio, i farmaci che inibiscono il sistema renina-angiotensina-aldosterone) hanno ripercussioni sulla funzione renale, acute e croniche, in grado di influenzare scelte terapeutiche, dosaggi e decisioni critiche.

UNA STRATEGIA TERAPEUTICA COMUNE FRA CUORE E RENE?

Le statine costituiscono da tempo la principale classe di farmaci in grado di ridurre i livelli di colesterolo circolante e rappresentano oggi la principale strategia terapeutica nella prevenzione delle malattie cardiovascolari quali l'angina, l'infarto miocardico, l'ictus cerebrale eccetera.

Questo è stato ormai ampiamente dimostrato sia nel paziente a elevato rischio cardiovascolare non nefropa-

tico sia nel paziente con malattia renale. Quest'ultimo fatto riveste una particolare importanza clinica dal momento che la malattia renale cronica è associata a un impressionante aumento del rischio di sviluppare malattie cardiovascolari, che sono a loro volta la principale causa di morte nei pazienti nefropatici.

STATINE E PROTEZIONE CARDIOVASCOLARE

Il rapporto fra livelli plasmatici di colesterolo e rischio di sviluppare una patologia cardiovascolare è ben noto da tempo. Più recente, invece, è l'evidenza che una riduzione dei livelli di colesterolo LDL indotta dalla terapia farmacologica con statine si accompagna a una progressiva riduzione degli eventi cardiovascolari. Questa relazione è documentata sia nei soggetti nella cui anamnesi clinica è già presente un evento cardiovascolare (prevenzione secondaria; e, in questo caso, la retta di regressione è particolarmente ripida), sia in tutti quei soggetti che, pur non presentando nella storia clinica un evento cardiovascolare pregresso, hanno più fattori di rischio cardiovascolare (prevenzione primaria).

Le linee guida europee del 2003 stabiliscono che la concentrazione plasmatica di C-LDL deve essere inferiore a 115 mg/dl. Per i pazienti cardiopatici o diabetici i valori consigliati sono inferiori a 100 mg/dl. Nasce da qui la necessità clinica di valutare se l'utilizzo di dosi particolarmente elevate di statine nei pazienti a elevato rischio cardiovascolare, quali per esempio i pazienti cardiopatici e/o diabetici, sia in grado di migliorare ulteriormente la prognosi cardiovascolare.

Nello studio PROVE-IT (*Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis in Myocardial Infarction*) sono state confrontate la riduzione standard del colesterolo LDL ottenuta con 40 mg di pravastatina con quella più ambiziosa ottenuta con 80 mg di atorvastatina in oltre 4.000 soggetti ad alto rischio cardiovascolare (pazienti ospedalizzati per infarto miocardico acuto o con angina pectoris instabile nei 10 giorni precedenti l'inizio dello studio e con valori di colesterolo totale inferiori a 240 mg/dl). L'*end point* primario, che comprendeva la mortalità

da ogni causa o per eventi CV maggiori (infarto del miocardio, angina instabile che richiedeva una nuova ospedalizzazione, procedura di rivascularizzazione CABG o intervento percutaneo e ictus), è stato raggiunto nel 26,3% del gruppo di pazienti in terapia con pravastatina 40 mg e nel 22,4% in quelli trattati con atorvastatina 80 mg ($p = 0,005$)¹².

In un altro studio, il TNT (*Treating to New Targets*), sono state valutate, invece, l'efficacia e la sicurezza di due dosaggi di atorvastatina: 80 mg/die e 10 mg/die. Lo studio ha arruolato circa 10.000 pazienti con malattia coronarica stabile e valori di colesterolo LDL <250 mg/dl con lo scopo di raggiungere un target di colesterolo LDL nei pazienti trattati con atorvastatina 80 mg inferiore rispetto a quello raccomandato dalle linee guida (100 mg/dl) e verificare se questo si traducesse in un minor rischio cardiovascolare rispetto ai pazienti trattati secondo criteri standard. Nei pazienti trattati con 10 mg/die di atorvastatina, i livelli di colesterolo LDL si riducevano a 101 mg/dl, mentre in quelli trattati con 80 mg a 77 mg/dl¹³. L'*end point* primario, che comprendeva la morte cardiovascolare, l'infarto miocardico non fatale, la rianimazione dopo un arresto cardiaco, l'ictus (fatale o non fatale), era raggiunto nel 10,9% di pazienti trattati con 10 mg di atorvastatina e nell'8,7% di coloro trattati con 80 mg, con una riduzione del rischio del 22% in quest'ultimo gruppo (*hazard ratio* 0,78, 95% CI 0,69-0,89; $p < 0,001$).

Infine, nello studio SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) è stato valutato l'effetto della somministrazione di atorvastatina 80 mg o placebo sulla comparsa di ictus fatale o non fatale (*end point* primario) e sugli eventi cardiovascolari (*end point* secondario) in 4.731 pazienti con preesistente malattia cerebrovascolare ma non cardiovascolare¹⁴. Il valore medio basale di colesterolo LDL era pari a 133 mg/dl e si è ridotto del 38% nei pazienti trattati con atorvastatina 80 mg e del 7% in coloro che ricevevano placebo. L'*end point* primario è stato raggiunto dall'11,2% dei pazienti trattati con atorvastatina e dal 13,1% di quelli trattati con placebo (*adjusted hazard ratio* 0,84, 95% CI 0,71-0,99; $p = 0,03$). Si sono verificati 334 (14,1%) eventi cardiovascolari maggiori nel gruppo trattato con atorvastatina contro

407 (17,2%) nel gruppo placebo (*adjusted hazard ratio* 0,80, 95% CI 0,69-0,92; $p = 0,002$).

Quando valutati assieme, i risultati di questi tre studi indicano con estrema chiarezza che, ormai accertati gli effetti benefici delle statine in diverse tipologie di pazienti (alto rischio cardiovascolare in prevenzione primaria, pregresso stroke, coronaropatia stabile eccetera), emerge il dato che, riducendo ulteriormente i livelli di colesterolo circolante e utilizzando dosaggi più elevati di statina, è possibile ottenere una maggiore protezione cerebro- e cardiovascolare. Con la conferma, quindi, dell'ipotesi *lower is better*.

Lo studio SHARP (*Study of Heart And Renal Protection*)¹⁵, che ha arruolato 9.438 pazienti con CKD (creatinina sierica $\geq 1,7$ mg/dl per gli uomini e $\geq 1,5$ mg/dl nelle donne), dei quali 3.056 in dialisi, senza storia di infarto del miocardio o di rivascularizzazioni coronariche, è il primo studio prospettico intenzionalmente disegnato per rispondere al quesito se nel paziente nefropatico cronico l'uso di una strategia terapeutica (in questo caso, la combinazione di simvastatina ed ezetimibe) sia in grado di ridurre l'elevato rischio cardiovascolare di questa specifica popolazione a elevato rischio. I pazienti sono stati randomizzati ad assumere ezetimibe 10 mg/die più simvastatina 20 mg/die, oppure placebo. L'*end point* primario, ossia il rischio di eventi aterosclerotici maggiori, definiti come infarto del miocardio, morte per cause coronariche, ictus ischemico o rivascularizzazioni era ridotto del 16,5% in chi aveva assunto l'associazione di ezetimibe più simvastatina rispetto al placebo ($p = 0,0022$), senza che si riscontrasse un aumento di miopatia, epatotossicità o complicanze biliari. Non sono state evidenziate differenze fra i due gruppi per quanto riguarda l'*end point* secondario, ossia la progressione verso gli stadi terminali dell'*end stage renal disease*.

STATINE E PROTEZIONE RENALE

Negli ultimi anni numerosi studi hanno suggerito la possibilità che le statine possano avere altri effetti positivi, oltre a quelli descritti in ambito cardio- e

cerebrovascolare, quali quello di proteggere la funzionalità del rene.

Una recente metanalisi, condotta su studi largamente eterogenei e in larga parte basato su un'analisi di sottopopolazioni, indica che le statine nel paziente nefropatico possono ridurre la proteinuria e migliorare il danno renale, ritardandone la progressione¹⁵. Il razionale d'impiego delle statine nella malattia renale cronica nasce dal fatto che questi farmaci, oltre all'azione ipolipemizzante, hanno anche altre proprietà, tra le quali un effetto antinfiammatorio, migliorano la funzione endoteliale, e possiedono un fattore antitrombotico in grado di spiegare l'effetto protettivo sul sistema vascolare. Da sottolineare, in particolare, l'inibizione della via del mevalonato, che garantisce una molteplicità di ricadute positive associate alla riduzione del colesterolo¹⁶. Questi effetti pleiotropici giocano sicuramente un ruolo nella capacità che detti farmaci possiedono di modificare in senso favorevole i processi aterogenetici e, probabilmente, contribuiscono a determinare i risultati positivi ottenuti con l'uso degli stessi nel ritardare la progressione del danno renale nel paziente nefropatico cronico, diabetico e non.

Un'analisi *post hoc* dello studio TNT suggerisce che il trattamento con statine è in grado di rallentare o addirittura invertire la riduzione, legata all'invecchiamento, della funzione renale in pazienti con patologia coronaria stabile. Il trattamento con atorvastatina determina, sia al dosaggio di 10 mg/die ma, soprattutto, al dosaggio di 80 mg/die, un aumento del GFR rispettivamente di 3,5 ml/min con 10 mg di atorvastatina, e di 5 ml/min con 80 mg, al posto dell'attesa riduzione annuale di circa 1 ml/min. I livelli di colesterolo LDL erano di circa 100 mg/dl nel gruppo trattato con 10 mg die di atorvastatina e 80 mg/dl nel gruppo trattato con il dosaggio di 80 mg/die.

Infine, una sottoanalisi dello studio SPARCL¹⁴ ha studiato gli effetti di alte dosi di atorvastatina sulla funzione renale nei pazienti con ictus senza preesistente patologia cardiovascolare. I dati indicano che l'uso di atorvastatina alla dose di 80 mg/die nei pazienti con patologia cerebrovascolare e che presentino una concomitante malattia renale cronica, determina un significativo aumento del GFR durante l'intero periodo

di osservazione clinica. Questo aumento è presente anche nel gruppo di pazienti che non hanno alcuna patologia renale.

In conclusione, l'utilizzo terapeutico delle statine è in grado di ridurre gli eventi cardiovascolari e i decessi conseguenti allo stabilirsi di un'aterosclerosi. In particolare si è osservato che le dosi superiori di questi farmaci (per esempio, atorvastatina 80 mg/die) sembrano essere più efficaci nel raggiungere questo scopo. Le statine sembrano esercitare effetti farmacologici addizionali con ricadute positive sulla funzione renale e, anche in questo campo, somministrate a dosi superiori, sembrano esercitare un effetto benefico significativamente migliore.

Bibliografia

1. Keith DS, Nichols GA, Guillon CM et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004 Mar 22;164(6):659-63
2. Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004 Sep 23;351(13):1296-305
3. Menon V, Greene T, Pereira AA et al. Glycosylated hemoglobin and mortality in patients with nondiabetic chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005 Nov;16(11):3411-74
4. Santopinto JJ, Fox KA, Goldberg RJ et al. GRACE Investigators. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart* 2003 Sep;89(9):1003-8
5. Chertow GM, Normand SL, McNeil B. "Renalism": inappropriately low rates of coronary angiography in elderly individuals with renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2004 Sep;15(9):2462-8
6. Winkelmayer WC, Charytan DM, Levin R et al. Poor short-term survival and low use of cardiovascular medications in elderly dialysis patients after acute myocardial infarction. *Am J Kidney Dis* 2006 Feb;47(2):301-8
7. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004 Sep 23;351(13):1285-95
8. Hillege HL, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ et al. CATS Randomized Trial. Accelerated decline and prognostic impact of renal function after myocardial infarction and the benefits of ACE inhibition: the CATS randomized trial. *Eur Heart J* 2003 Mar;24(5):412-20
9. Miettinen H, Haffner SM, Seppo Lehto S et al. Atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke* Nov 1996;27:2033-9
10. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation*. 2004 Aug 24;110(8):921-7
11. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR et al. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. High prevalence of renal

- dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail* 2007 Aug;13(6):422-30
12. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. For the pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004 Apr 8;350(15):1495-504
13. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005 April;352:1425-35
14. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *NEJM* 2006;355:549-59
15. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, et al. SHARP investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised

placebo-controlled trial. *Lancet* 2011 Jun 25;377(9784):2181-92. E-pub 2011 Jun 12

16. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF et al. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006 Jul;17(7):2006-16
17. Jeffers BW, Laskey R, Schou M et al. Analysis of the renal safety of long-term atorvastatin use in a broad spectrum of patients. Poster presented at: 2007 Annual Meeting of the World Congress of Nephrology. 2007 April 21-25; Rio de Janeiro, Brazil

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Roberto Bigazzi
U.O. di Nefrologia e Dialisi
Viale Alfieri 36
57100 Livorno
E-mail: bigazziroberto@libero.it

Le fistole coronariche

Coronary Artery Fistulae

Liliana Zirattu

Centro Medicina Sportiva, Sassari

Abstract

Le anomalie di origine e decorso delle arterie coronarie rappresentano uno degli argomenti più complessi e, allo stesso tempo, meno studiati in cardiologia. Anche se medici e pazienti sono consapevoli del fatto che tali anomalie possono essere fatali, soprattutto nei soggetti giovani, in generale la causa dell'insorgenza e la frequenza di complicanze non sono state ancora chiarite. Secondo la letteratura, le anomalie coronariche interessano circa l'1% della popolazione generale. Questa percentuale è desunta da studi coronarografici eseguiti per sospetta malattia ostruttiva aterosclerotica; le autopsie hanno fornito valori anche più bassi (0,3%). In ogni modo, in un recente studio angiografico prospettico su 1.950 casi, eseguito secondo chiari criteri e un rigoroso sistema di classificazione, è stata riscontrata una prevalenza del 5,6%. In questo contesto, le fistole coronariche costituiscono un sottogruppo ancora più raro con una prevalenza che varia dallo 0,05 allo 0,87% in pazienti sottoposti ad angiografia coronarica e rappresentano l'indicazione più frequente alla correzione chirurgica.

La maggior parte delle anomalie coronariche è già presente alla nascita, ma raramente è sintomatica durante l'infanzia. Molte sono scoperte accidentalmente durante coronarografia o all'autopsia e altre, invece, presentano sintomi e complicanze potenzialmente gravi associandosi a morbidità e mortalità significative. Van Camp e coll. hanno riferito che le anomalie coronariche sono la causa del 12% delle morti improvvise fra gli atleti statunitensi delle scuole superiori e delle università, contro l'1,2% dei decessi avvenuti nella popolazione generale al di sotto dei 40 anni di età e non connessi all'attività fisica. Simili riscontri suggeriscono che le anomalie coronariche possano essere letali solo durante o appena dopo un'attività fisica intensa, tipicamente in soggetti giovani. Per questo motivo, le anomalie coronariche sono rilevanti non solo ai fini concettuali e didattici, ma anche per ragioni di salute pubblica.

Parole chiave: fistola coronarica, morte improvvisa, attività sportiva, arteria coronaria

Coronary artery origin and course anomalies represent one of the most complex and, at the same time, less frequently studied topic in cardiology. Although both doctors and patients are conscious of the fact that they can be fatal, especially in young individuals, the onset causes and frequency of complications are not yet fully known.

According to the literature, coronary abnormalities occur in 1% of the general population. This percentage ensues from coronarographic studies performed for suspected atherosclerotic obstructive disease. Lower values are supplied by autopsies (0.3%). Anyway, a recent well-structured, prospective angiographic study involving 1.950 patients, providing a rigorous classification system, revealed a prevalence of 5.6%. In this context, coronary artery fistulae represent a more unusual subgroup with a prevalence ranging between 0.05 and 0.87% in patients who underwent to coronary angiography. In addition, they are the most frequent indication for surgical correction.

The larger percentage of coronary diseases is present at birth, but it is rarely symptomatic during infancy. Many cases have been accidentally diagnosed during coronarographic or *post-mortem* examinations, while others show potentially severe symptoms and complications in association with significant morbidity and mortality. Van Camp and coll. referred that coronary abnormalities cause sudden death in 12% of the high-school and university US athletes *versus* 1.2% of the deaths occurred in the general population (younger than 40 years) and not related to physical activity.

Similar results suggest that coronary anomalies can be lethal just during or immediately after high physical activity level, in young subjects typically.

For this reason, coronary abnormalities are important not only for conceptual and educational aims but also for public health motives.

Key-words: coronary artery fistula, sudden death, physical activity, coronary artery

Le anomalie di origine e decorso delle arterie coronarie rappresentano uno degli argomenti più complessi e, allo stesso tempo, meno studiati in cardiologia. Anche se medici e pazienti sono consapevoli del fatto che tali anomalie possono essere fatali, soprattutto nei soggetti giovani, in genere la causa dell'insorgenza e la frequenza di complicanze non sono state ancora chiarite.

Secondo la letteratura, le anomalie coronariche interessano circa l'1% della popolazione generale. Questa percentuale è desunta da studi coronarografici eseguiti per sospetta malattia ostruttiva aterosclerotica (tabella 1). Le autopsie hanno fornito valori anche più bassi (0,3%). A ogni modo, in un recente studio angiografico prospettico su 1.950 casi, eseguito secondo chiari criteri e secondo un rigoroso sistema di classificazione, è stata riscontrata una prevalenza del 5,6%. In questo contesto, le fistole coronariche costituiscono un sottogruppo ancora più raro con una prevalenza che varia dallo 0,05 allo 0,87% in pazienti sottoposti ad angiografia coronarica (tabella 2) e rappresentano l'indicazione più frequente alla correzione chirurgica.

La maggior parte delle anomalie coronariche sono già presenti alla nascita, ma raramente sono sintomatiche durante l'infanzia. Molte sono scoperte accidentalmente durante una coronarografia o l'autopsia e altre, invece, presentano sintomi e complicanze potenzialmente gravi associandosi a morbidità e mortalità significative.

Van Camp et al. hanno riferito che le anomalie coronariche sono la causa del 12% delle morti improvvise fra gli atleti statunitensi delle scuole superiori e delle università, contro l'1,2% dei decessi avvenuti nella popolazione generale al di sotto dei 40 anni di età e non connessi all'attività fisica. Simili riscontri suggeriscono che le anomalie coronariche possano essere letali solo durante o appena dopo un'attività fisica intensa, tipicamente in soggetti giovani. Per questo motivo, le anomalie coronariche sono rilevanti non solo ai fini concettuali e didattici ma anche per ragioni di salute pubblica.

In questa sede saranno trattate in maniera più approfondita le fistole coronariche per le loro manifestazioni cliniche e i problemi che pongono a livello diagnostico, prognostico e di idoneità all'attività sportiva agonistica.

Tabella 1 - Incidenza delle anomalie coronariche, serie angiografiche

Autore	Pazienti (n. totale)	Anomalie	Incidenza (%)
Liberthson	Non riportato	21	0,6
Engel	4.250	51	1,2
Chaitman	3.750	31	0,83
Baltaxe	1.000	9	0,9
Kimberis	7.000	45	0,64
Donaldson	9.153	82	0,9
Hobbs*	38.703	601	1,55
Wilkins	10.661	83	0,78
Yamanaka	126.595	1.686	1,3

* Gruppo iniziale del presente studio.

Tabella 2 - Incidenza e tipo delle anomalie coronariche osservate in una serie consecutiva di 1.950 angiografie

Variabile	Numero	%
Anomalie coronariche (totale)	110	5,64
Sdoppiamento della RCA	24	1,23
RCA ectopica (cuspidi destra)	22	1,13
RCA ectopica (cuspidi sinistra)	18	0,92
Fistole	17	0,87
Arteria coronaria principale sinistra assente	13	0,67
Circonflessa con origine nella cuspidi destra	13	0,67
LCA con origine nella cuspidi destra	3	0,15
RCA con origine bassa	2	0,1
Altre anomalie	3	0,15
Pattern di dominanza delle coronariche	1641	89,1
RCA dominante	164	8,4
LCA dominante (circonflessa)	48	2,5
Arterie codominanti (RCA, circonflessa)		

LCA, arteria coronaria sinistra; RCA, arteria coronaria destra.

Scopo della nostra trattazione sarà quello di descriverne le varianti principali, sottolineando gli aspetti fisiopatologici e clinici e cercando di analizzare la sensibilità dei mezzi diagnostici attualmente disponibili nel confermare o escludere la loro presenza. Un cenno sarà fatto, inoltre, al trattamento chirurgico, considerando che il compito del cardiologo dello sport non si esaurisce soltanto con la diagnosi e l'eventuale esclusione dall'attività sportiva, ma deve necessariamente includere opportuni consigli finalizzati alla scelta della migliore strategia terapeutica.

CENNI DI ANATOMIA DELLE ARTERIE CORONARIE

Il cuore e le porzioni prossimali dei grandi vasi sono vascolarizzate dalle arterie coronarie, così chiamate probabilmente a causa del loro decorso iniziale a corona. Nascono dall'aorta, a livello dell'origine di questo vaso e, normalmente, sono in numero di due, la destra e la sinistra; eccezionalmente, se ne può trovare una sola, meno raramente (2% dei casi) se ne possono trovare tre (arteria conale).

L'arteria coronaria sinistra origina dal seno del Valsalva sinistro in prossimità della sua estremità superiore, circa a livello del bordo libero della cuspidale valvolare. Essa di solito è costituita, nella porzione iniziale, da un breve tronco comune (0,5-2 cm) che si dirige in avanti, in basso e a sinistra, ed è completamente ricoperto dalla massa adiposa che contorna il tratto iniziale dell'aorta. Durante questo suo primo breve tragitto l'arteria coronaria sinistra fornisce due collaterali di piccolo volume:

- un ramo arterioso, che irrori la parte anteriore della guaina aortica e della piega preaortica, anastomizzandosi con un ramo simile proveniente dall'arteria coronaria destra;
- un ramo atriale, che si perde in corrispondenza della base dell'atrio sinistro.

Il tronco comune, dopo il suo breve decorso, si divide in due rami terminali, il ramo interventricolare anteriore, conosciuto anche con il nome di discendente anteriore, e il ramo circonflesso.

Il ramo discendente anteriore decorre verso il basso nel solco interventricolare anteriore, contorna il margine acuto del cuore, appena alla destra dell'apice, e sale per un breve tratto nel solco interventricolare posteriore. Lungo il suo decorso dà origine ai rami settali e diagonali. Tale segmento coronarico vascolarizza:

- la parte anteriore del ventricolo destro;
- i due terzi anteriori e le porzioni apicali del setto;
- il fascio di His e le branche di conduzione;
- le porzioni anteroapicali del ventricolo sinistro;
- il muscolo papillare anteriore.

Il ramo circonflesso, detto anche arteria atrioventricolare sinistra, contorna il margine sinistro del cuore, decorrendo nel solco atrioventricolare sinistro. Esso si arresta con maggiore frequenza sulla faccia posteriore del ventricolo sinistro, a una differente distanza dal solco interventricolare posteriore, che non raggiunge nell'85% dei casi. Il ramo circonflesso dà origine ai rami marginali, terminando con un ramo postero-laterale o, talvolta, con il discendente posteriore. Da esso nascono inoltre i rami ascendenti atriali.

L'arteria coronaria destra nasce dal seno del Valsalva destro e decorre lungo il solco atrioventricolare destro, piega attorno al margine acuto del cuore ed emette numerose ramificazioni. Essa, a differenza della sinistra, non si divide in grossi rami, ma mantiene per tutto il decorso la propria individualità, dando origine soltanto a numerosi rami collaterali, che per la loro direzione e il loro destino possono essere classificati in rami atriali e in rami ventricolari. Mentre i rami atriali sono relativamente piccoli, i rami ventricolari sono più grossi e più lunghi. Usualmente distinguiamo:

- un ramo ben sviluppato che corre lungo il margine acuto del cuore;
- un altro ramo, interventricolare posteriore, che discende lungo il solco interventricolare posteriore senza raggiungere l'apice del cuore e irrori il terzo posteriore del setto interventricolare posteriore.

La parte diaframmatica del ventricolo destro è ampiamente irrorata da piccoli rami paralleli, provenienti dall'arteria del margine acuto e dall'arteria interventricolare posteriore. L'arteria coronaria destra dà origine anche

a un ramo diretto al nodo atrio-ventricolare e termina con numerosi rami per la parete ventricolare sinistra.

Nel cuore umano troviamo variazioni interindividuali nella distribuzione dell'irrorazione coronarica:

- dominanza della coronaria destra (67% dei casi), che irroro anche parte della parete ventricolare sinistra e del setto ventricolare;
- dominanza della coronaria sinistra (15% dei casi), in cui il suo ramo circonflesso dà luogo al ramo interventricolare posteriore, irrorando tutto il ventricolo sinistro, il setto interventricolare e parte della parete ventricolare destra;
- disposizione coronarica bilanciata (18% dei casi), in cui entrambe le arterie coronarie incontrano il solco coronarico a livello del solco interventricolare posteriore.

Tra i sistemi delle due arterie coronarie esistono normalmente delle comunicazioni anastomotiche rappresentate da vasi che, in molti casi, misurano meno di 200 micron di diametro. In condizioni normali, questi vasi non sono funzionalmente rappresentativi, a causa del basso flusso che li attraversa. Quando l'ostruzione si verifica repentinamente, i circoli anastomotici non hanno il tempo di dilatarsi, e le coronarie si comportano come vasi terminali.

Invece, nel caso in cui l'occlusione coronarica sia preceduta da un periodo più o meno lungo di stenosi del lume vasale, le vie anastomotiche si aprono al circolo e si dilatano. La stenosi cronica di un segmento coronarico e la conseguente ischemia protratta nel tempo rappresentano uno dei più potenti stimoli per la formazione di un circolo collaterale tra le due arterie coronarie: in tal modo, la perfusione nel miocardio ischemico risulta relativamente mantenuta. Il circolo collaterale, quindi, non è l'espressione dei vasi neoformati, bensì l'utilizzazione di vasi preesistenti, anche se abitualmente essi trasportano solo una piccolissima porzione del flusso.

CENNI DI EMBRIOLOGIA

Per poter comprendere come le arterie coronarie nascano normalmente dall'aorta o come, a volte (in una

bassissima percentuale di casi), possano originarsi e decorrere in maniera anomala, occorre far riferimento allo sviluppo embrionale del cuore o dei vasi.

Nel corso della sua formazione, verso la sesta settimana, una porzione dell'abbozzo cardiaco primitivo, il bulbo aortico, si suddivide in due parti destinate a diventare l'arteria polmonare e l'aorta. Tale suddivisione si realizza a opera del setto aorto-polmonare che divide il bulbo in due: anteriormente, il tronco dell'arteria polmonare e, posteriormente, il tronco aortico.

Talora, tuttavia, possono verificarsi alterazioni dello sviluppo secondo le seguenti modalità:

- l'abbozzo della coronaria sinistra si forma più anteriormente che di norma per cui, una volta completata la divisione del tronco aorto-polmonare, il suddetto rimane nell'arteria polmonare;
- il setto aorto-polmonare si dispone in modo anomalo nel bulbo collocandosi tra i due abbozzi coronarici cosicché uno di essi (quasi sempre il sinistro) viene ad appartenere all'arteria polmonare.

Sulla base di questi due meccanismi dismorfogenetici possiamo spiegare, per esempio, l'*origine anomala dell'arteria coronaria sinistra dall'arteria polmonare (sindrome di Bland-White-Garland)*, una gravissima malformazione che comporta una mortalità del 90-95% nel primo anno di vita per scompenso cardiaco congestizio se non individuata e trattata tempestivamente.

Dopo il completamento della divisione del tronco aorto-polmonare e la formazione delle valvole semilunari (stadio embrionario dell'Orizzonte XIX di Streeter), la seconda (rete vascolare) e la terza (gemme coronariche) componente del letto arterioso coronarico si fondono e la circolazione coronarica inizia a funzionare normalmente.

In alcuni casi, l'arteria coronaria destra origina in maniera anomala dal seno di Valsalva di sinistra, e attraversa lo spazio tra aorta e arteria polmonare. In altri, al contrario, è l'arteria coronaria sinistra a nascere in maniera anomala dal seno di Valsalva di destra e ad attraversare lo spazio tra aorta e polmonare. Queste incontrovertibili evidenze angiografiche e autoptiche paradossalmente non sembrano tuttavia trovare una spiegazione possibile dal punto di vista embriologico.

Le arterie coronarie, infatti, si sviluppano completamente dopo la definitiva divisione del tronco aorto-polmonare, rendendo così almeno in teoria impossibile che il decorso anomalo di un'arteria coronaria avvenga attraverso il setto.

DESCRIZIONE ANATOMO-FUNZIONALE E ASPETTI CLINICI

L'anatomia coronarica è definita essenzialmente dalle caratteristiche dell'albero coronarico e dal territorio da esso dipendente. Per questo devono essere considerate tutte le variazioni delle caratteristiche anatomiche, possibili e osservate, che contribuiscono alla descrizione delle arterie coronarie (tabella 3).

Il concetto di anormalità nella descrizione delle arterie coronarie è definito da criteri empirici: anormale è considerato ciò che si osserva in meno dell'1% della popolazione normale o ciò che implica almeno due deviazioni standard dal valore medio di una curva di distribuzione gaussiana. Tale nosologia è, però, ancora preliminare in quanto rimane da stabilire la normalità dell'anatomia coronarica in una vasta popolazione normale e non selezionata.

Ai fini della nostra trattazione ci è apparso opportuno seguire, nell'ambito delle varie proposte, la classificazione stilata da Yamanaka e Hobbs. In tale contesto, i pazienti sono stati classificati anatomicamente in due gruppi principali: quelli con anomalie di origine e distribuzione delle arterie coronarie (87%) e quelli con fistole (13%). Inoltre, i due Autori hanno suddiviso arbitrariamente le anomalie in benigne (chiaramente in assenza di altre cardiopatie associate) e potenzialmente maligne, basandosi esclusivamente sui dati autoptici e alcune considerazioni fisiopatologiche. Secondo il loro studio, condotto su 126.595 pazienti sottoposti a coronarografia, l'1,3% presentava anomalie coronariche isolate; la maggior parte, ossia l'81% delle anomalie riscontrate era di natura benigna; mentre il restante 19% era rappresentato da anomalie considerate potenzialmente maligne (tabella 4). Tale classificazione è ritenuta utile almeno dal punto di vista clinico, seb-

Tabella 3 - Caratteristiche variabili dell'anatomia coronarica normale, che possono essere normali o anormali

Ostio:

- numero
- posizione
- dimensione
- angolo di origine

Dimensione

Tratto prossimale (aortico intramurale?)

Tratto medio

Ramificazioni arteriolari

Terminazione

bene definire il rischio reale di morte improvvisa nei portatori di queste anomalie, spesso diagnosticate in vita solo casualmente, non è affatto semplice.

Essa rappresenta, tuttavia, uno stimolo per cardiologi e cardiocirurghi a conoscerle e saperle riconoscere tutte, comprese quelle ritenute benigne, al fine di evitare, per esempio, errori grossolani durante un intervento di cardiocirurgia.

Le fistole arteriose coronariche (FAC) sono anomalie rare, solitamente congenite ma difficilmente sintomatiche durante l'infanzia. Sono state descritte anche delle rare forme acquisite secondarie a trauma toracico esterno, aterosclerosi coronarica, arterite di Takayasu, intervento chirurgico.

Le FAC sono delle connessioni fra il sistema coronarico e le camere cardiache, rappresentando una persistenza congenita degli spazi intratrabecolari e sinusoidi embrionali. Il primo caso è stato riferito da Krause nel 1865. Haller e Little ne descrissero la triade diagnostica: localizzazione anomala di un soffio; presenza di *shunt* sinistro-destro a livello atriale o ventricolare; visualizzazione all'angiografia coronarica di una grossa e tortuosa arteria coronaria.

Bjork e Crafoord, nel 1947, riferirono il primo caso di FAC completamente riparata chirurgicamente. La prima procedura riuscita di chiusura transcateretere è stata riferita nel 1983.

Tabella 4 - Anomalie coronariche isolate

	N.	Incidenza (%)	Anomalie (%)
Benigne			
Origine separata da LAD e da CX nel LSV	513	0,41	30,4
CX da RSV o RCA	467	0,37	27,7
Arteria coronaria da PSV			
LMT da PSV	1	0,0008	0,06
RCA da PSV	4	0,003	0,24
Origine anomala dall'aorta ascendente			
LMT da aorta	16	0,013	0,95
RCA da aorta	188	0,15	11,2
CX assente (RCA superdominante)	4	0,003	0,24
Comunicazione intercoronarica	3	0,002	0,18
Fistole coronariche di piccole dimensioni	163	0,12	9,7
Totale	1.359	1,07	80,6
Potenzialmente gravi			
Arteria coronaria da arteria polmonare			
LMT da arteria polmonare	10	0,008	0,59
LAD da arteria polmonare	1	0,0008	0,06
RCA da arteria polmonare	2	0,002	0,12
Origine coronarica da seno aortico opposto			
LMT da RSV	22	0,017	1,3
LAD da RSV	38	0,03	2,3
RCA da LSV	136	0,107	8,1
Arteria coronaria singola			
R-I	1	0,0008	0,06
R-II	19	0,015	1,1
R-III	5	0,004	0,30
L-I	20	0,016	1,2
L-II	11	0,009	0,65
Fistole multiple o di grandi dimensioni	62	0,05	3,7
Totale	327	0,26	19,4

CX (*circumflex*), circonflessa; LAD (*left anterior descending*), discendente anteriore sinistra; LMT (*left main trunk*), tronco principale sinistro; LSV (*left sinus of Valsava*), seno sinistro di Valsalva; PSV (*posterior sinus of Valsava*), seno posteriore di Valsalva; RCA (*right coronary artery*), arteria coronaria destra; RSV (*right sinus of Valsava*), seno destro di Valsalva.

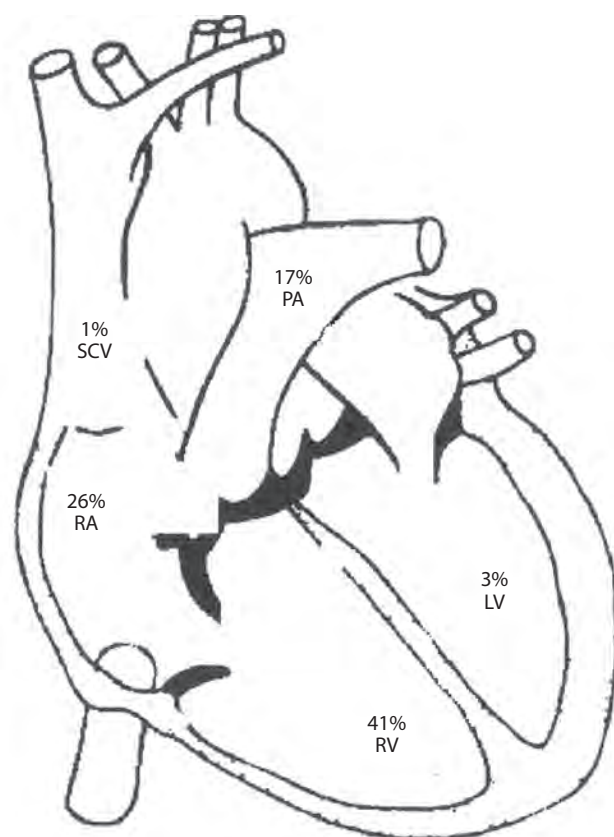
Tabella 5 - Arterie di origine e siti di drenaggio di 108 fistole coronariche in 98 pazienti operati presso il Texas Heart Institute da dicembre 1963 a giugno 2001

Arteria di origine	Sito di drenaggio						Totale
	RV	PA	RA	LV	CS	BV	
RCA	29	14	9	2	1	1	56
LAD	11	14	1	2	1	-	29
CFX	4	3	10	-	1	1	19
Diagonale	-	-	-	2	-	-	2
OM	-	-	-	-	1	-	1
LCA	-	-	1	-	-	-	1
Totale	44	31	21	6	4	2	108

BV (*bronchial vein*), vena bronchiale; CS (*coronary sinus*), seno coronarico; LV (*left ventricle*), ventricolo sinistro; OM (*obtuse marginal artery*), arteria marginale ottusa; PA (*pulmonary artery*), arteria polmonare; RA (*right atrium*), atrio destro; RV (*right ventricle*), ventricolo destro.

Tali connessioni possono nascere da una qualunque delle tre arterie coronarie principali, compreso il tronco principale sinistro e drenano in una camera cardiaca di destra (tabella 5). La maggior parte ha origine dalla coronaria destra o dall'arteria discendente anteriore sinistra; l'arteria circonflessa è invece coinvolta di rado. L'arteria coronaria destra e i suoi rami rappresentano il sito di origine delle fistole in quasi il 55% dei casi, l'arteria coronaria sinistra nel 35% ed entrambe le coronarie nel 5%. Le strutture a bassa pressione costituiscono i più comuni siti di drenaggio (90% dei casi) e comprendono il ventricolo destro nel 41% dei casi, l'atrio destro nel 26%, l'arteria polmonare nel 17%, il ventricolo sinistro nel 3% e la vena cava superiore nell'1% (figura 1). È stato riferito un caso in cui la fistola drenava nel pericardio. La comunicazione fistolosa con le camere di sinistra è meno frequente.

La maggior parte delle FAC è costituita da comunicazioni singole, ma non sono infrequenti casi di fistole multiple (figura 2). Il flusso ematico miocardico solitamente non è compromesso e lo *shunt* attraverso la fistola, presente in oltre il 90% dei casi, è spesso di dimensioni ridotte. La dilatazione dell'arteria coronaria interessata dall'anomalia è una condizione che si presenta frequentemente e non sempre dipende dalle dimensioni dello *shunt*. Quando la comunicazione

**Figura 1** - Siti di drenaggio delle FAC più comuni. PA, arteria polmonare; RA, atrio destro; RV, ventricolo destro; LV, ventricolo sinistro; SCV, vena cava.

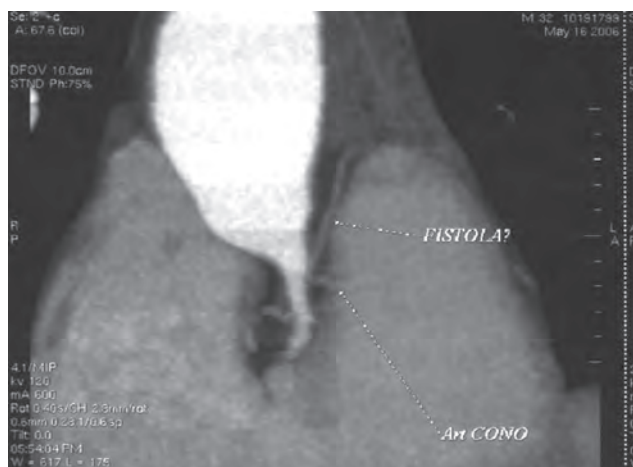


Figura 2 - Angio-TAC.

fistolosa ha origine dalla parte distale dell'arteria coronaria, il suo diametro è spesso limitato.

Le FAC di piccole dimensioni, solitamente singole, nella maggior parte dei casi originano dall'arteria discendente anteriore e terminano nell'arteria polmonare; in genere non danno luogo a segni, sintomi o complicanze; di solito sono considerate benigne poiché spesso riscontrate in pazienti anziani, e sono molto più comuni delle FAC di grandi dimensioni.

Oltre alle dimensioni della FAC, un ulteriore fattore di distinzione tra le forme benigne clinicamente silenti e quelle potenzialmente pericolose è dato dall'origine della stessa. Infatti, si è visto che la maggior parte delle fistole sintomatiche origina dal sistema arterioso coronarico di destra e nel 90% dei casi drena nella parte destra del cuore (il ventricolo destro rappresenta il sito più comune, seguito dall'atrio destro e dall'arteria polmonare principale), mentre la maggior parte delle FAC benigne origina dal sistema arterioso coronarico sinistro.

RILEVANZA CLINICA

Il rapporto fra l'anomalia coronarica e i relativi sintomi è spesso confusa. La presentazione clinica delle fistole dipende soprattutto dalla gravità dello *shunt*. La maggior parte dei pazienti è asintomatica, per que-

sto l'obiettività cardiaca è di particolare importanza, soprattutto l'auscultazione condotta da uno specialista esperto, in posizione clino e ortostatica, ponendo attenzione al primo e secondo tono cardiaco e a eventuali rumori sistolici e diastolici. Infatti, l'alterazione è spesso diagnosticata grazie ad anomalie dell'elettrocardiogramma, o alla presenza di un evidente soffio cardiaco continuo di tipo crescendo-decrescendo.

Le manifestazioni cliniche, quando presenti, includono: fatica, dispnea, ortopnea, angina, aritmie, endocardite, ictus, ischemia e infarto del miocardio.

Le FAC con grandi *shunt* intercardiaci sono rare negli adulti poiché la maggior parte di esse è ormai diagnosticata e riparata durante l'infanzia. Quelle che drenano nelle camere cardiache di destra agiscono come *shunt* sinistro-destri e le potenziali complicanze sono il sovraccarico ventricolare di volume, l'ipertensione polmonare e lo scompenso cardiaco congestizio, ma anche la rottura e la trombosi della fistola, l'aneurisma dell'arteria coinvolta e il fenomeno del furto coronarico. Questi pazienti possono presentare: soffio continuo, dispnea da sforzo, intolleranza all'esercizio. Raramente sono presenti effusione pericardica e morte improvvisa. Segni di una ridotta riserva coronarica o di una vera e propria ischemia possono trovare la causa in un ridotto flusso ematico distale alla fistola (il cosiddetto fenomeno del *furto coronarico*). Il fenomeno del furto coronarico rappresenta uno tra gli argomenti più controversi e confusi in letteratura medica. Teoricamente, possono avvenire due tipi di furto: un tipo è detto *furto persistente*, ed è causato dall'esistenza di un grosso tratto fistoloso che alimenta rami nutritizi o che riceve vasi collaterali che hanno origine nei vasi coronarici opposti; l'altro tipo di furto è detto *furto episodico* ed è causato da fattori fisiologici che aumentano il flusso di *shunt* nella fistola a spese del flusso nutritizio. Nel peggiore dei casi, il furto persistente può condurre a ischemia a riposo e a una condizione di disfunzione miocardica a volte reversibile.

Ogni volta che il flusso di una singola coronaria comporta una competizione in parallelo fra il ramo coronarico sede della fistola e quello nutritizio, si potrebbe effettivamente avere un fenomeno di furto a spese del ramo nutritizio che ha maggiore resistenza.

A ogni modo, le seguenti considerazioni mettono in discussione l'ipotesi che questo meccanismo sia causa di ischemia critica:

- durante i test funzionali, poche fistole coronariche causano dolore toracico o ischemia reversibile;
- durante l'esercizio, i rami nutritizi sono sottoposti a vasodilatazione ma la pressione nel sito di deflusso della fistola può solo aumentare, riequilibrando così il rapporto tra il flusso nutritizio e quello fistoloso;
- se avvenisse un significativo fenomeno di furto coronarico in condizioni di riposo, esso causerebbe dolore toracico e infarto del miocardio a riposo, ma nessuno di questi sintomi è stato fino a ora osservato.

L'infarto acuto del miocardio è considerato una rara complicanza delle FAC, ed è stato ipotizzato che la causa principale di questo evento drammatico sia un'embolia trombotica con origine dalla fistola. Per quanto concerne invece il coinvolgimento del segmento prossimale dell'arteria interessata dalla malformazione, Bauer ha postulato che l'elevato stress, dovuto all'aumentata velocità e turbolenza del flusso, potrebbe predisporre il vaso a un'accelerata aterosclerosi e a trombosi con conseguente occlusione del flusso distale, aumento della pressione intramurale e rottura della parete indebolita. In uno studio olandese sulle fistole congenite negli adulti, su 51 pazienti portatori di tale anomalia sottoposti a osservazione, solo in un caso l'arteria coinvolta nell'infarto era l'arteria interessata dalla fistola, il che rende improbabile il fatto che le fistole siano potenzialmente causa di infarto. Esistono, tuttavia, opinioni discordanti sulla relazione fra malattia coronarica ostruttiva e anomalie coronariche: alcuni Autori sostengono che esista tale associazione, altri vi si oppongono. Secondo l'opinione dominante, i segmenti coronarici interessati da un'anomalia non sono maggiormente predisposti a sviluppare una malattia ostruttiva rispetto ai segmenti normali dello stesso individuo.

Nello studio olandese sopra citato, dei 51 pazienti portatori di FAC, solo 13, in assenza di malattia ostruttiva, riferivano come sintomo l'angina pectoris, 7 dei quali presentavano prove obiettive di insufficienza coronarica. Con l'aumentato lavoro del miocardio durante l'esercizio fisico, il microcircolo si dilata per

far aumentare il flusso coronarico fino a 4/5 volte il flusso basale: è la cosiddetta riserva di flusso coronarico (RFC). Nelle FAC il flusso coronarico basale è superiore alla norma, quindi la RFC è inferiore. A riposo, la perfusione miocardica è adeguata, ma durante l'esercizio può non essere sufficiente a causa dell'impossibilità di aumentare ulteriormente la RFC.

Bitar et al. hanno descritto, in una FAC a partenza dall'arteria discendente anteriore con sbocco nell'arteria polmonare, un flusso continuo con maggiore velocità durante la sistole rispetto alla diastole. Hanno altresì evidenziato che la fistola era insensibile alla somministrazione di adenosina e hanno concluso che non si è avuta traccia di furto coronarico. È stato inoltre dimostrato, sempre da Bitar et al., che la velocità coronarica di base era elevata nel vaso interessato dalla fistola.

In conclusione, quindi, l'aumento cronico del flusso coronarico di base in assenza di restringimento dell'arteria ha conseguenze negative sulla RFC e può portare ad angina pectoris anche in pazienti con arterie coronarie normali. È inoltre ragionevole supporre che in soggetti con FAC e lieve stenosi coronarica i sintomi si sviluppino anticipatamente.

MODALITÀ DIAGNOSTICHE INVASIVE E NON INVASIVE

Molte FAC hanno dimensioni ridotte e sono diagnosticate per caso durante una coronarografia. La diagnosi differenziale comprende: dotto arterioso persistente, rottura di aneurisma del seno di Valsalva, prolasso della cuspidi aortica destra con difetto del setto ventricolare, fistola dell'arteria mammaria interna all'arteria polmonare, fistola arterovenosa sistemica.

Diverse modalità d'indagine si utilizzano per la diagnosi e la pianificazione degli interventi chirurgici e percutanei nei casi in cui la chiusura della fistola coronarica sia indicata. Nella maggior parte delle anomalie coronariche, l'esigenza prima e principale è quella di identificare l'anomalia e determinarne la severità clinica. Il fine ultimo è quello di stabilire la prognosi per poter scegliere un trattamento appropriato. L'utilità di una

valutazione di *screening* della funzionalità coronarica attraverso un ECG da sforzo al *treadmill* o al cicloergometro è stata ampiamente smentita dall'elevata incidenza di risultati falsi positivi e falsi negativi.

Infatti, i comuni protocolli clinici sottomassimali sono altamente inadeguati per identificare la presenza e la prognosi della maggior parte delle anomalie coronariche. Il monitoraggio Holter, invece (per le aritmie e per le alterazioni del segmento S-T), può risultare maggiormente indicativo e i test provocativi all'ergonovina o all'acetilcolina possono essere molto utili nell'identificare spasmi vascolari potenzialmente mortali associati alle anomalie coronariche. L'efficacia diagnostica di questi test non è stata, però, accuratamente valutata con studi prospettici. Inoltre, non esiste al momento una modalità diagnostica non invasiva e con un buon rapporto costi/benefici che fornisca informazioni diagnostiche accurate e complete su tutti i tipi di anomalie coronariche, con rischi ed effetti collaterali accettabili, per poter giustificare dei programmi di *screening* della popolazione su vasta scala. Tuttavia, con l'avvento dell'ecocardiografia bidimensionale ad alta definizione e del colordoppler, la diagnosi accidentale di fistole coronariche clinicamente silenti è aumentata.

L'ecocardiografia sia transtoracica (ECO-TT) sia transesofagea (ECO-TE) ha, potenzialmente, la capacità di identificare la maggior parte delle anomalie coronariche di rilevanza clinica, specialmente in soggetti giovani.

Il sito d'ingresso dello *shunt* è caratterizzato da continua turbolenza del flusso sistolico e diastolico. L'utilizzo di microbolle come contrasto per amplificare l'ECO colordoppler TT favorisce la definizione della posizione e delle dimensioni delle fistole coronariche. Quando si identifica una FAC, può essere subito individuato il vaso afferente che appare dilatato e con un flusso anormale. Anche questa metodica ha dei limiti, in quanto può non riuscire a identificare il flusso nella porzione distale della fistola. L'ECO-TE multiplanare, al contrario, fornisce una più accurata visione panoramica dell'origine, del decorso e del sito di drenaggio. Sebbene quest'ultima metodica possa essere considerata complementare all'ECO-TT nelle anomalie coronariche, anch'essa presenta dei limiti.

A causa dell'enorme variabilità della rilevanza clinica delle diverse anomalie, il rapporto costi/benefici è un problema di primaria importanza. Anche se l'angiografia coronarica è divenuta una procedura sicura con un rischio associato molto basso e la maggior parte delle anomalie coronariche può essere diagnosticata con precisione tramite esame coronarografico, il costo e la natura invasiva di detta metodica ne limitano l'utilità come strumento di *screening*. Inoltre, ai cardiologi interessa primariamente identificare le anomalie che possono causare conseguenze cliniche significative, e non necessariamente qualsiasi anomalia presente. Sfortunatamente, dal 55% fino al 93% dei pazienti che decedono improvvisamente a causa di un'anomalia coronarica non manifesta sintomi di preavviso, e meno del 10% ha avuto precedentemente una valutazione cardiologica di rischio di morte per sintomi collegati all'anomalia.

Tuttavia, la coronarografia rimane la modalità diagnostica migliore per le arterie coronarie. Le nuove modalità diagnostiche che utilizzano la TAC con mezzo di contrasto e la risonanza magnetica possono essere impiegate per integrare l'angiografia coronarica.

La *risonanza magnetica cardiaca* (RM) consente di ottenere immagini anatomiche e funzionali di buona qualità dei ventricoli e dei grandi vasi indipendentemente dalla conformazione toracica del soggetto. In un recente passato, per studiare le arterie coronarie con la RM, si usava la tecnica *spin-echo*, con la quale i vasi avevano un segnale nullo (il cosiddetto vuoto da flusso).

Oggi è possibile utilizzare la tecnica *gradient-echo*, grazie alla quale i vasi appaiono iperintensi (potenziamento da flusso), tanto che si può parlare di *Angio-R*. Questa, a differenza di una tomografia assiale computerizzata (Angio-TC), non utilizza il mezzo di contrasto eliminando i rischi a esso legati; inoltre, non è invasiva e possiede una maggior risoluzione spaziale, permettendo così una migliore definizione dei particolari. Il limite più grande della RM è la determinazione del tratto distale della coronaria. Per questo, tale tecnica è meno utile nella valutazione di fistole. Inoltre, risulta problematica la visualizzazione del ramo posteriore discendente.

Un metodo alternativo non invasivo per visualizzare e valutare le arterie coronarie è l'angiografia coronarica con tomografia computerizzata (*Angio-TC*). La metodica prevede la somministrazione di un bolo da 120 ml di mezzo di contrasto non ionico (400 mg 1 x ml) attraverso un catetere di 18 *gauge* in una vena antecubitale. Per il protocollo di *imaging* è stata scelta la concentrazione di 400 mg 1 x ml poiché è importante raggiungere rapidamente un'elevata concentrazione. Si ottengono così valori di attenuazione più elevati nelle arterie con la stessa quantità di mezzo di contrasto (300 mg 1 x ml). Ciò permette la visualizzazione di vasi più piccoli, facilita la successiva elaborazione e riduce del 30% circa il volume totale del mezzo di contrasto necessario.

La serie angiografica è costituita da una scansione continua a spirale. Con questa tecnica, la scansione da 1 mm e l'incremento della risoluzione submillimetrica garantiscono un set di dati tridimensionali in una singola apnea.

I risultati ottenuti fino a ora da diversi centri sono incoraggianti: l'Angio-TC delle arterie coronarie ha prodotto una sensibilità del 75-90% e una specificità del 90-95% per l'individuazione di alterazioni significative dal punto di vista emodinamico nei segmenti principali delle arterie coronarie.

La metodica con TC a 16 strati garantisce un'accurata visualizzazione dell'intero albero coronarico, compresi i rami laterali e distali senza artefatti respiratori e di ricostruzione tomografica.

Anche questa metodica ha però dei limiti: vi sono, infatti, alcuni fattori che possono far diminuire la qualità delle immagini e renderne difficile l'interpretazione. I due fattori ritenuti maggiormente responsabili sono la frequenza cardiaca elevata e la presenza di un'importante calcificazione. Una qualità eccellente delle immagini diagnostiche può essere ottenuta solamente con frequenza cardiaca <65 bpm. Il motivo di questo limite sta nella risoluzione temporale dell'acquisizione dell'immagine TC e del sistema di ricostruzione. Per avere una frequenza cardiaca ottimale deve essere somministrato per via venosa, prima dell'esame diagnostico, un farmaco betabloccante.

In futuro sarà importante sfruttare le nuove tecniche diagnostiche, quali gli ultrasuoni intravascolari (IVUS)

e le guide di pressione. I primi possono essere impiegati per valutare l'integrità interna, i trombi murali, le dimensioni dei vasi e la posizione degli aneurismi; gli studi con guida di pressione, invece, possono essere impiegati per valutare la perdita di pressione lungo le arterie interessate dalle fistole. L'esame con IVUS è solitamente sicuro, essendo state riportate complicanze gravi solo nello 0,3% dei casi; nel 3% dei casi gli IVUS possono provocare spasmi coronarici che generalmente si risolvono con la somministrazione di nitroglicerina. Di solito, gli ultrasuoni intravascolari, le guide di flusso e le guide di pressione non sono impiegati per il *work-up* diagnostico di *routine* nelle anomalie coronariche. Esiste però una sempre maggiore certezza che queste possano rappresentare delle modalità diagnostiche molto utili nella valutazione delle anomalie, la cui funzionalità e significatività prognostica rimangono incerte. Al momento, perciò, la priorità è quella di condurre studi su vasta scala sulle anomalie coronariche utilizzando questi dispositivi in gruppi non selezionati di pazienti.

In mancanza di linee guida ufficiali, si è fatto ricorso a protocolli empirici: i pazienti di qualunque età privi di sintomi o segni clinici generalmente non necessitano di test specifici per escludere la presenza di un'anomalia coronarica. Quando sono presenti dei sintomi, bisognerebbe tenere ben presenti quelli che possono provocare morte improvvisa: dispnea, dolore toracico, sincope, storia di soggetto resuscitato da morte improvvisa. In tali pazienti, soprattutto negli atleti, la valutazione clinica dovrebbe includere la cateterizzazione cardiaca anche laddove l'ecocardiogramma e la prova da sforzo abbiano prodotto risultati negativi o dubbi.

TRATTAMENTO

La storia naturale delle fistole coronariche è molto variabile. In genere, esse persistono immutate nel tempo e solo nell'1% dei casi è stata descritta la chiusura spontanea in seguito a trombosi. L'endocardite è una delle complicanze note, presentandosi come un evento catastrofico con un'incidenza riportata in letteratura dello 0-12%.



Figura 3 - RM cardiaca.

Il trattamento è controverso e le indicazioni si basano su casi isolati o su studi retrospettivi di piccole dimensioni. La terapia antiaggregante è consigliata soprattutto nei pazienti con fistole coronariche distali e arterie coronarie con dilatazione anormale.

Il trattamento delle FAC dipende dai sintomi – soprattutto in caso di manifestazione di scompenso cardiaco e ischemia del miocardio – dalla presenza o assenza di altre anomalie cardiache associate e dalla severità dello *shunt* sinistro-destro. Le fistole di piccole dimensioni, specialmente quelle che drenano nell'arteria polmonare principale e nel ventricolo sinistro, sono solitamente benigne. Un rapporto flusso polmonare/ flusso sistemico superiore a 1,5:1 è il limite oltre il quale si consiglia l'intervento chirurgico. Il paziente può anche necessitare dell'intervento nel caso sia affetto da degenerazione aneurismatica, rottura coronarica oppure ostruzione di un ramo laterale.

La chirurgia, con la legatura diretta epicardica o endocardica, era considerata la principale modalità terapeutica per la chiusura delle FAC. La correzione chirurgica è sempre stata sicura ed efficace fornendo nel complesso buoni risultati.

Secondo le linee guida ACC/AHA, le FAC hanno un'indicazione di classe II per il trattamento con occlu-

sione tramite dispositivo. La chiusura tramite cate-terizzazione della connessione fistolosa rappresenta l'opzione non chirurgica di trattamento, e anche con detto approccio si ottengono buoni risultati. Dalla sua introduzione, all'inizio degli anni Ottanta, la chiusura transcateretere si è diffusa moltissimo e, da circa un decennio, è considerata un approccio terapeutico sicuro ed efficace. Questo tipo di metodica può essere eseguito con diverse tecniche, quali palloncini staccabili, spirali di acciaio inossidabile, spirali a distacco controllato, spirali per dotto arterioso pervio a distacco controllato, dispositivo di Amplatz per dotto arterioso pervio, *stent* normali e *stent* ricoperti da varie sostanze chimiche. La maggior parte delle FAC trattate con chiusura transcateretere è chiusa tramite spirali (figura 3).

Prima di eseguire l'occlusione con spirali è necessario si valutino attentamente le dimensioni e la geometria della fistola per la selezione delle spirali, in modo da ottenere un'occlusione completa. Si consiglia di rilasciare la spirale nel sito più distale con il diametro più piccolo; questi rappresenta il sito ideale nel quale le spirali e/o altri dispositivi occlusivi possono essere rilasciati senza rischiare che migrino verso l'arteria polmonare periferica. Se non s'individua un sito sufficientemente stretto all'interno della fistola si dovrebbero utilizzare spirali di Gianturco di dimensioni maggiori (0,035 o 0,038 = 0,09-0,10 cm), o altri dispositivi occlusivi.

Se si cerca, al contrario, di chiudere la fistola nella porzione prossimale di un'arteria coronaria, è necessario eseguire un test di occlusione o un'angiografia con catetere a palloncino per valutare la presenza di alterazioni ischemiche all'ECG e per visualizzare la zona di ramificazione dell'arteria coronaria interessata in sede di cateterizzazione. Per evitare disfunzioni permanenti o infarto del miocardio, si consiglia di non occludere la fistola nella porzione prossimale a meno che non sia geometricamente impossibile praticare un'occlusione distale. Può essere comunque tecnicamente difficile eseguire il test di occlusione con catetere a palloncino nella porzione distale della fistola per la caratteristica tipica di presentare una curva a S o una curva tortuosa a U. I cateteri coronarici a palloncino di piccole dimensioni (2-4 mm di diametro e 1,5-2 cm

di lunghezza) possono risolvere il problema e si usano per eseguire il test di occlusione o l'angiografia con catetere a palloncino senza problematiche significative. In caso sia comunque difficile far arrivare questo piccolo catetere nella terminazione distale della fistola per il test di occlusione, si consiglia un approccio coassiale per via retrograda utilizzando un catetere coronarico più grande (Judkins da 5 Fr) o un catetere coronarico per infusione (da 6 Fr) al fine di garantire un sostegno sicuro nel punto di origine della fistola, per facilitare l'inserimento di un catetere per infusione flessibile (Tracker 18 MX da 3 Fr) e per avanzare più distalmente, garantendo un posizionamento corretto delle microspiral di platino. Esistono due vantaggi principali nell'approccio coassiale per via retrograda rispetto all'approccio per via anterograda: la prima tecnica coinvolge guide più piccole e cateteri per infusione Tracker 18 MX da 3 Fr che possono essere alloggiati in cateteri coronarici Judkins da 5 Fr o in cateteri coronarici per infusione da 6 Fr più grandi, così da formare un sistema coassiale che garantisce un rilascio molto più facile e preciso delle microspiral di platino alla terminazione distale della fistola o all'inserzione nelle camere cardiache destre; inoltre, il sistema coassiale assicura una stabilizzazione migliore durante la chiusura transcatetere tramite spirali.

Le spirali a distacco controllato hanno dato un importante contributo alla tecnica di chiusura transcatetere delle fistole coronariche. Il vaso trattato si trombizza dopo l'occlusione a livello del primo ramo e la riduzione dello *shunt* sinistro-destro porta a una normalizzazione della perfusione miocardica.

Si ha accordo generale in letteratura sul fatto che la legatura chirurgica o l'embolizzazione percutanea transluminale delle FAC siano indicate in pazienti sintomatici con *shunt* importante.

Le indicazioni per l'embolizzazione percutanea transluminale sono: localizzazione prossimale del vaso fistoloso, sbocco extra-anatomico del vaso fistoloso al di fuori delle arterie coronarie normali, e soggetti anziani. Le indicazioni per la chirurgia, al contrario, includono: pazienti con FAC di grosse dimensioni caratterizzate da importante flusso fistoloso, comunicazioni multiple, andamenti estremamente tortuosi,

sbocchi multipli o formazione di grosso aneurisma.

I risultati riferiti in letteratura dagli studi sulle procedure chirurgiche e transcatetere mostrano che entrambi questi approcci hanno un'efficacia, morbilità e mortalità simili. I risultati di sicurezza ed efficacia di entrambi gli approcci avvallano la tesi di chiusura elettiva delle FAC clinicamente significative durante l'infanzia. Alcuni Autori suggeriscono un trattamento non chirurgico per pazienti con fistole coronariche congenite che presentino angina pectoris senza scompenso cardiaco congestizio. Ritengono, infatti, che questi pazienti abbiano un modesto flusso di *shunt* e che i loro sintomi possano essere adeguatamente gestiti con un convenzionale trattamento anti-angina. A ogni modo, si ha accordo sul fatto che la chirurgia è indicata nel caso dei pazienti sintomatici con fistole coronariche congenite, come quelli con disfunzione cardiaca o segni crescenti di scompenso cardiaco e angina, e con *shunt* superiori a 1,5:1.

I pazienti asintomatici con uno *shunt* sinistro-destro di piccole dimensioni (inferiore a 1,4:1) è probabile che possano semplicemente essere tenuti sotto osservazione, sebbene esista una scuola di pensiero che sostiene che anche questo tipo di FAC dovrebbe essere chiuso, visti i bassi rischi operatori. Liberthson et al. hanno mostrato come pazienti asintomatici sopra i 20 anni con fistole coronariche congenite abbiano molti più problemi relativi alle FAC e maggiori complicanze post-operatorie; gli Autori suggeriscono perciò di intervenire quanto prima e in maniera elettiva. Nei gruppi descritti da Bertinchant et al. è stata eseguita chiusura di fistola coronaro-polmonare congenita in sette pazienti, senza complicazioni e con risoluzione dei sintomi in tutti i casi. Nello studio riferito da Said et al., invece, degli 11 pazienti con FAC coronaro-polmonari, 10 sono stati trattati in maniera conservativa. A un *follow-up* medio di 4,4 anni, tutti i pazienti erano in vita, anche se qualcuno rimaneva, in qualche modo, sintomatico.

La prognosi successiva a un intervento riuscito di chiusura di FAC è eccellente. Il *follow-up* a lungo termine è essenziale per la possibilità di una ricanalizzazione postoperatoria, di una dilatazione persistente dell'arteria coronaria e dell'ostio, di formazione di

trombi, di calcificazione e d'ischemia del miocardio. I pazienti trattati in maniera conservativa dovrebbero essere seguiti con cura per poter accertare immediatamente l'insorgenza di eventuali sintomi. La maggior parte dei pazienti adulti asintomatici rimane libera da sintomi per lunghi periodi.

Bibliografia

- Angelini P, Velascho JA, Flamm S. Coronary anomalies: incidence, pathophysiology, and clinical relevance. *Circulation* 2002;105:2449-54
- Andreas F. Angio-CT: heart and coronary arteries. *Eur J of Radiology* 45, 2003;S32-S36
- Balanesu S, Sangiorgi G, Castelvichio S, Medda M, Inglese L. Coronary artery fistulas: clinical consequences and methods of closure: a literature review. *Ital Heart J* 2001;2:669-76
- Burke AP, Farb A, Virmani R, Goodin J, Smialek JE. Sports-related and non-sports-related cardiac death in young adults. *Am Heart J* 1991;121:568-75
- Ercan E, Tengiz I, Yacut N, Gurbuz A, Bozdemir G. Takayasu's arteritis with multiple fistulas from three coronary arteries to lung paranchima. *Int J Cardiol* 2003;88:319-20
- Garcia-Rinaldi R, Von Coch L, Howell JF. Successful repair of a right coronary artery-coronary sinus fistula with associated left coronary arteriosclerosis. *Bol Asoc Med P R* 1977;69:156-9
- Hackett D, Hallidie-Smith KA. Spontaneous closure of coronary artery fistula. *Br Heart J* 1984;52:477-9
- Haller JA, Little JA. Diagnosis and surgical correction of congenital coronary artery-coronary sinus fistula. *Circulation* 1963;27:939
- Hausmann D, Erbel R, Alibelli-Chemarin MJ, et al. The safety of intracoronary ultrasound - a multicenter survey of 2207 examination. *Circulation* 1995;91:623-30
- Herzog C, Ay M, Engelmann K et al. Visualisierungs Modalitäten in der Multidetektor CT - Koronarangiographie des Herzen: Korrelation von axialer, multiplanarer, dreidimensionaler und virtuell endoskopischer Bildgebung mit der invasiven Diagnostik. *Fortschr Röntgenstr* 2001;173:341-59
- Maron BJ, Thompson PD, Puffer JC, et al. Cardiovascular preparticipation screening of competitive athletes: a statement for health professionals from the Sudden Death Committee (clinical cardiology) and Congenital Cardiac Defects Committee (cardiovascular disease in the young), American Heart Association. *Circulation* 1996;94:850-6
- Mutlu H, Serdar-Kucukoglu M, Ozhan H, Kansyz E, Ozturk S, Unar S. A case of coronary artery fistula draining into the pericardium causing hematoma. *Cardiovasc Surg* 2001;9:201-3
- Papazoglou PD, Mitsibounas D, Nanas JN. Left anterior descending coronary artery-left ventricular fistula presenting as unstable angina and syncope. *Int J Cardiol* 2004;96:121-2
- Reidy JF, Sowton E, Ross DN. Transcatheter occlusion of coronary to bronchial anastomosis by detachable balloon combined with coronary angioplasty at same procedure. *Br Heart J* 1983;49:284-7
- Reul RM, Cooley DA, Hallman GL, Reul GJ. Surgical treatment of coronary artery anomalies report of a 37.5- year experience at the Texas Heart Institute. *Tex Heart Inst J* 2002;29:299-307
- Said SA, Landman GH. Coronary-pulmonary fistula: long-term follow-up in operated and non-operated patients. *Int J Cardiol* 1990;27:203-10
- Said SA, Van der Werf T. Acquired coronary cameral fistulas: are these collaterals losing their destination. *Clin Cardiol* 1999;22:297-302
- Schroeder S, Kopp AF, Kuettner A et al. Influence of heart rate on vessel visibility in non-invasive coronary angiography using new multislice computed tomography. Experience in 94 patients. *Clin Imaging* 2002;26:106-11
- Van Camp SP, Bloor CM, Mueller FO, Cantu RC, Olson HG. Nontraumatic sports death in high school and college athletes. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27:641-7
- Zeppilli P et al. Visualizzazione ecocardiografica delle arterie coronarie in atleti di resistenza. *Giornale Italiano di Cardiologia* 1987;17:957-65.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Liliana Zirattu
 Centro Medicina Sportiva
 Via Rolando 11
 07100 Sassari
 E-mail: liliana.zirattu@tiscali.it

Ispessimento medio intimale e funzione endoteliale in pazienti giovani con storia d'infarto del miocardio

Intima Media-Thickening and Endothelial Function in Young Patients with History of Myocardial Infarction

Davide Piraino, Michele Carella, Giuseppe Inga, Claudia Vicari, Rosaria Linda Trovato, Marianna Clemente, Salvatore Evola, Salvatore Novo

Cattedra e Scuola di Specializzazione di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, UOC di Cardiologia con UO di Cardiologia interventistica ed emodinamica e UO di UTIC AUO Policlinico "P. Giaccone", Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica, Università di Palermo

Abstract

Background - L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare l'incidenza di aterosclerosi carotidea e dilatazione arteriosa mediata dal flusso ematico (FMD) in pazienti con infarto miocardico giovanile (età ≤ 45 anni) e la sua correlazione con la severità della malattia coronarica.

Materiali e metodi - Abbiamo valutato 45 pazienti, 38 maschi e 7 femmine, con infarto miocardico giovanile e 45 soggetti asintomatici privi di eventi cardiologici all'anamnesi, usati come controllo, appaiati per sesso ed età. Sono stati valutati fattori di rischio cardiovascolare e un prelievo ematico per numerose variabili di laboratorio; è stato altresì eseguito un esame ecodoppler dei tronchi sovraortici per identificare la presenza di aterosclerosi carotidea e classificarli in: soggetti normali (ispessimento medio-intimale carotideo $< 0,9$ mm); pazienti con ispessimento medio-intimale carotideo ($> 0,9$ mm ma $< 1,5$ mm); pazienti con placche carotidee (valore $> 1,5$ mm), nonché una valutazione della FMD per analizzare la reattività vascolare di tali pazienti.

Risultati - Lo studio ha rivelato, all'analisi dei tronchi sovraortici, un normale asse vascolare carotideo solo nel 30% dei pazienti con infarto miocardico giovanile, rispetto al 66% dei controlli ($p < 0,0001$); il 34% dei pazienti mostrava ispessimento medio-intimale carotideo rispetto al 24% dei controlli ($1,47 \pm 0,78$ vs $0,95 \pm 0,41$; $p < 0,0001$), mentre il 36% dei pazienti presentava placche carotidee rispetto al 10% dei controlli ($p < 0,0001$); con una relazione direttamente proporzionale, nel gruppo dei pazienti con infarto miocardico giovanile, tra il grado di aterosclerosi carotidea e il numero di vasi coronarici coinvolti, nonché una proporzionalità inversa tra valori di IMT e grado di FMD e tra numero di vasi coronarici coinvolti e valore di FMD. Inoltre, vi era una stretta associazione, con una corrispondenza dell'84%, tra le due sedi; in particolare, nel 66% vi era un coinvolgimento simultaneo delle sedi coronarica e carotidea; nel 18% dei pazienti non vi era aterosclerosi in nessuno tra i due distretti.

Conclusioni - Il nostro studio evidenzia come i pazienti con infarto miocardico giovanile abbiano un profondo coinvolgimento del distretto carotideo rispetto al gruppo di controllo e in un'alta percentuale (84% della popolazione) si è osservato un simultaneo coinvolgimento nei due distretti. La reattività vascolare denota nel gruppo dei casi, rispetto ai controlli, un minor grado di FMD che ben correla con i valori di IME e di numero di vasi coronarici coinvolti. Queste conclusioni mostrano come l'identificazione dell'ispessimento medio-intimale carotideo e la valutazione del FMD possano essere considerati dei buoni *marker* di aterosclerosi sistemica e, in particolare, coronarica, suggerendo quanto sia importante l'analisi di questi parametri per un'attenta valutazione cardiovascolare globale.

Parole chiave: infarto miocardico giovanile; dilatazione arteriosa mediata dal flusso ematico; ispessimento medio-intimale

Background - Aim of this study was to evaluate the incidence of carotid atherosclerosis (ATS) and flow-mediated dilatation (FMD) in patients with juvenile myocardial infarction (MI) (age ≤ 45 years), and its correlation with the severity of coronary disease.

Materials and methods - We evaluated 45 subjects, 38 males and 7 females, with juvenile MI and 45 subjects matched for sex and age. Clinical and biochemical risk factors were recorded and vascular echography was performed to identify the presence of carotid ATS and to classify the patients as: a) normal (intima-media thickness (IMT) < 0.9 mm); b) patients with IMT (IMT

>0.9 mm but <1.5 mm); c) patients with carotid plaque (IMT >1.5 mm). Endothelial function was evaluated to recognize FMD in both patients.

Results - We observed a normal carotid bed only in 30% of patients in comparison with 66% of control group ($p < 0.0001$); 34% of patients showed IMT in comparison with 24% of healthy subjects (1.47 ± 0.78 vs 0.95 ± 0.41 ; $p < 0.0001$) and 36% of patients showed carotid bruits in comparison with 10% of controls ($p < 0.0001$); inside the population of patients, moreover, coronary vessels involvement seemed to be related with the increase of carotid IMT and the decrease of FMD. There is a strong association about simultaneous involvement of both districts (coronary and carotid) with a correspondence of 84%: in particular, 66% of patients evaluated showed ATS in both districts and 18% of them did not show any kind of ATS involvement of these vessels and an inverse relationship between IMT and FMD.

Conclusions - Our study underlines how patients with juvenile MI seem to show a bigger involvement of carotid district in comparison with controls and in a large part of them (84% of population) we observed a simultaneous involvement in both coronary and carotid districts. The decrease artery FMD is related to the severity of coronary ATS, too. These conclusions give rise to the idea that carotid IMT and artery FMD are a good marker of coronary ATS, suggesting the importance of the evaluation of these parameters for a careful total cardiovascular risk assessment.

Key words: juvenile myocardial infarction; flow-mediated dilatation; intima-media thickness

È ben noto che la malattia asintomatica delle coronarie è correlata a un aumento del rischio di eventi cardiovascolari, pertanto una precoce identificazione e un trattamento preventivo possono, potenzialmente, ridurre il rischio di progressione verso eventi cardiaci avversi. Un grande numero di studi clinici ed epidemiologici ha utilizzato l'ispessimento medio intinale carotideo (IMT) come un precocissimo marker di aterosclerosi (ATS) sistemica¹⁻³. In particolare, molti studi epidemiologici e *trial* clinici hanno impiegato la misurazione dell'IMT dell'arteria carotide comune (CCA) dell'interna e dell'esterna, ottenuta mediante l'ultrasuonografia B-mode ad alta risoluzione, come un precoce marcatore di ATS sistemica⁴. La valutazione della parete dell'arteria carotide mediante questa tecnica non è costosa, è altamente riproducibile ed è priva di rischi⁵⁻⁷.

Lo studio di Salonen et al., nel 1991, ha dimostrato un aumento di circa l'11% del rischio d'infarto del miocardio (MI) per ogni aumento di 0,1 mm dell'IMT carotideo; questo rischio diventa due volte maggiore nei pazienti con IMT >1 mm, quattro volte nei pazienti con placca e sei volte nei pazienti con stenosi emodinamicamente significativa⁸. Informazioni estremamente importanti sono disponibili nel *Rotterdam Study* e nel *Cardiovascular Health Study*, che hanno mostrato il concomitante aumento nella popolazione generale e, soprattutto, nei pazienti ipertesi tra IMT carotideo e pressione sanguigna. Inoltre, lo studio HARVEST ha documentato in pazienti con ipertensione *borderline*, maggiori valori di IMT rispetto ai controlli non iper-

tesi, anche dopo aggiustamenti eseguiti per sesso, età, frequenza cardiaca, indice di massa corporea, fumo, colesterolo e trigliceridi⁹. Fattori di rischio come ipertensione arteriosa, età, fumo di sigaretta, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia ed elevati valori di colesterolo LDL¹⁰ sono correlati con l'aumento dell'IMT, la sua silente progressione¹¹ e un aumento del rischio di mortalità¹², al pari dei fattori di rischio cardiovascolare emergenti come i *marker* d'infiammazione, primo fra tutti l'IL-6¹³.

Un aumento dell'IMT carotideo è correlato alla presenza di lesioni aterosclerotiche in altri distretti vascolari; questa correlazione porta a considerare l'IMT carotideo come un *marker* di ATS sistemica per la vecchia associazione tra i due distretti anche in pazienti asintomatici. Svariati studi prospettici hanno dimostrato come pazienti con elevati valori di IMT abbiano una maggior probabilità di sviluppare eventi cardiaci o cerebrovascolari¹⁴. Il *Rotterdam Study* (7893 pazienti con età >55 e un *follow-up* a 2,7 anni) ha mostrato come l'aumento dell'IMT fosse associato a un aumento del rischio d'infarto del miocardio (*odds ratio* 1,43; 95% CI, da 1,16 a 1,78) e di ictus (*odds ratio* 1,14; 95% CI, da 1,25 a 1,82)¹⁵. Una simile correlazione è stata mostrata dal *CHS Study* (4400 pazienti, *follow-up* a 6 anni), che ha dimostrato una forte associazione ($p < 0,001$) tra IMT ed eventi cardiovascolari. I dati di questi studi clinici ed epidemiologici hanno spinto l'*American Heart Association* ad affermare che "nella valutazione del rischio cardiovascolare in pazienti asin-

tomatici con età maggiore di 45 anni, la misurazione dell'IMT può dare informazioni aggiuntive rispetto ai classici fattori di rischio¹⁶.

La disfunzione endoteliale è un disordine sistemico e un parametro variabile nella patogenesi dell'ATS e delle sue complicanze; una tecnica ultrasuonografica non invasiva, che valuta la *flow mediated-dilatation* (FMD) dell'arteria brachiale, è stata recentemente molto utilizzata per lo studio della fisiologia delle arterie. La dilatazione responsabile dell'aumento del flusso ematico è mediata dal rilascio di ossido nitrico da parte delle cellule endoteliali. La risposta brachiale all'FMD è correlata alla funzione endoteliale coronarica valutata con metodica invasiva¹⁷⁻¹⁸. I maggiori fattori di rischio di malattie cardiovascolari (per esempio, ipertensione, diabete, fumo, ipercolesterolemia e obesità) sono stati associati con la disfunzione endoteliale ed è noto che l'ATS delle coronarie sia caratterizzata da una precoce perdita della vasodilatazione endotelio-dipendente.

Un FMD brachiale diminuito è inoltre correlato alla prevalenza e all'estensione dell'ATS coronarica ed è predittivo di eventi cardiovascolari¹⁹. Considerando che la disfunzione endoteliale e l'aumento dell'IMT sono correlati, ma indicativi di differenti aspetti della malattia aterosclerotica, la loro precoce ricerca ha una decisiva implicazione nella prevenzione cardiovascolare.

Alcuni studi hanno già correlato la disfunzione endoteliale e l'IMT carotideo nei pazienti con ATS o malattia delle coronarie (CAD), ma pochi sono i dati a disposizione per pazienti con ATS precoce come quelli con malattia carotidea asintomatica. Lo scopo dello studio è di determinare la prevalenza di ATS carotidea e disfunzione endoteliale in pazienti giovani con storia di MI (età <45 anni), comparandoli con un gruppo di pazienti in salute e verificarne il possibile ruolo come *marker* di aterosclerosi coronarica.

MATERIALI E METODI

Quarantacinque pazienti giovani (38 maschi e 7 femmine) di età compresa tra 29 e 45 anni (età media

48±3) sono stati ricoverati nel nostro reparto con la diagnosi di infarto del miocardio giovanile (JMI).

La nostra popolazione è stata accoppiata a un gruppo di controllo, asintomatico per malattie cardiovascolari, accoppiati per sesso ed età.

L'impostazione dello studio include una valutazione clinica, analisi biochimica, eco-colordoppler delle arterie carotidi e l'FMD dell'arteria brachiale. Le procedure adottate sono in accordo con la dichiarazione di Helsinki del 1975, rivista nel 1983 e approvata dal concilio etico del Dipartimento di medicina interna dell'Università di Palermo. Tutti i pazienti hanno firmato il consenso informato per partecipare allo studio, così all'ammissione è stata eseguita una valutazione clinica e hanno anche risposto a un questionario medico che includeva informazioni riguardanti l'età, l'anamnesi patologica passata e recente e la terapia farmacologica praticata. Fra i vari fattori di rischio CV sono stati valutati la presenza di familiarità per malattie CV in uno o più parenti al di sotto dei 55 anni, ipertensione, diabete, fumo di sigaretta. La pressione arteriosa è stata valutata con due misurazioni praticate sul braccio destro a distanza di 15 minuti l'una dall'altra. È stato valutato l'indice di massa corporea espresso in kg/m² e i partecipanti sono stati considerati come obesi se il BMI era maggiore di 30. È stato eseguito un prelievo ematico con valutazione del colesterolo totale, LDL, HDL mediante formula di Friedewald. Con apparecchiatura Esaote Caris Plus e sonda vascolare 7,5/10 mHz è stato valutato l'albero vascolare carotideo nei suoi tre segmenti: la carotide comune 1 cm in prossimità della biforcazione, la biforcazione stessa e la carotide interna valutando l'IMT e l'eventuale presenza di placche, acquisendo il valore massimo rilevato.

Il valore massimo di IMT trovato nei nostri pazienti è stato 1,8 ± 0,7 mm. In accordo alle ultime linee guida della Società Europea d'ipertensione e la Società Europea di Cardiologia²⁰, abbiamo considerato normali i pazienti che avevano un valore inferiore a 0,9 mm, pazienti con IMT coloro che avevano un valore tra 0,9 e 1,5 mm e pazienti con placca coloro che avevano un valore superiore a 1,5 mm. La funzione endoteliale è stata valutata in accordo con le recenti linee guida tramite sonda lineare

da 7,5 mHz²¹. Ai pazienti era vietato assumere sostanze che potessero modificare l'FMD, quali caffeina e tabacco, per almeno sei ore prima dello studio e, se possibile, per almeno quattro ore farmaci vasoattivi. I pazienti erano esaminati in posizione supina valutando l'arteria attraverso una scansione longitudinale in corrispondenza del gomito. La profondità e il *gain* dell'apparecchio erano stati settati per identificare il lume vascolare e il diametro dell'arteria brachiale misurato dall'interfaccia anteriore alla posteriore, di cui abbiamo valutato la variazione del diametro in condizioni di base e dopo occlusione dell'arteria per cinque minuti tramite manicotto brachiale gonfiato almeno 50 mmHg al di sopra del valore della pressione sistolica. La risposta FMD all'iperemia reattiva è stata registrata da 30 secondi prima a 5 minuti dopo aver sgonfiato il manicotto brachiale. L'iperemia reattiva, identificata come cambiamento nella velocità del sangue, è stata misurata un minuto dopo il rilascio del manicotto, valutando il nuovo diametro dell'arteria e la velocità del flusso sanguigno. La differenza in percentuale tra i due diametri registrati corrisponde alla dilatazione endotelio dipendente (EDV), applicando la formula $EDV = (D2-D1)/D1 \times 100$. (D1, diametro basale; D2 diametro post gonfiaggio).

Dieci minuti dopo, quando l'arteria è ritornata al diametro di base, sono stati somministrati 0,3 mg di nitroglicerina e, dopo quattro minuti, è stata nuovamente misurata la dilatazione. Il cambiamento in percentuale tra il diametro post-nitroglicerina (D3) e il valore di base (D1) è anche chiamato vasodilatazione endotelio indipendente o vasodilatazione mediata da nitroglicerina (NitroMV), calcolata con la formula $NitroMV = (D3-D1)/D1 \times 100$.

ANALISI STATISTICA

È stata eseguita tramite programma Statview. Le differenze tra i parametri valutati nei due gruppi di pazienti sono state analizzate mediante test di Student, mentre la differenza nelle prevalenze è stata valutata mediante il test del chi quadro. I parametri studiati e la severità della patologia coronarica sono stati valutati dal test ANOVA. È stata analizzata una correlazione

tra variabili continue usando il coefficiente di correlazione di Pearson. Infine, per le possibili variabili indipendenti correlate alla severità del CAD, abbiamo usato un'analisi multivariabile (regressione multipla), includendo le variabili cliniche e biochimiche valutate al momento del ricovero.

RISULTATI

Cercando la distribuzione dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolare, abbiamo trovato nei casi, rispetto ai controlli, una maggiore prevalenza d'ipertensione (72% *vs* 36%; $p < 0,05$), di familiarità per patologie cardiovascolari (52% *vs* 32%; $p < 0,05$) e di diabete mellito di tipo II (28% *vs* 16%), mentre non abbiamo rilevato differenze significative riguardo il fumo di sigarette nei due gruppi. Nei pazienti che soffrivano di JMI abbiamo osservato un valore più alto della circonferenza vita (102 ± 11 *vs* 93 ± 13 rispettivamente nei casi e nei controlli; $p < 0,05$) e della relazione W/H (20% *vs* 2%; $p < 0,05$); non abbiamo trovato una differenza statisticamente significativa riguardo il *pattern* lipidico, mentre una differenza statisticamente significativa è stata riscontrata nei livelli plasmatici di fibrinogeno nei pazienti con una storia di JMI, rispetto ai controlli (408 ± 101 *vs* 280 ± 88 ; $p < 0,005$).

È stato effettuato l'esame eco-colordoppler a doppia scansione, sia nei casi sia nei controlli per valutare il profilo di parete carotidea e questo riscontro ci ha permesso di distinguere tre classi di soggetti:

- con un profilo carotideo regolare (IMT $< 0,9$ mm);
- con un IMT aumentato (IMT tra 0,9 e 1,5 mm);
- con placca carotidea (IMT $> 1,5$ mm).

Abbiamo riscontrato una maggior prevalenza di ATS carotidea, di IMT e di placche carotidee nei casi rispetto ai controlli. I pazienti con un normale profilo di parete rappresentavano il 30% della nostra popolazione, rispetto al 66% dei controlli ($p < 0,0001$); il 34% ha mostrato un IMT carotideo aumentato, rispetto al 24% dei controlli, mentre placche carotidee sono state osservate nel 36% dei casi, rispetto al 10% dei soggetti sani ($p < 0,0001$) (figura 1).

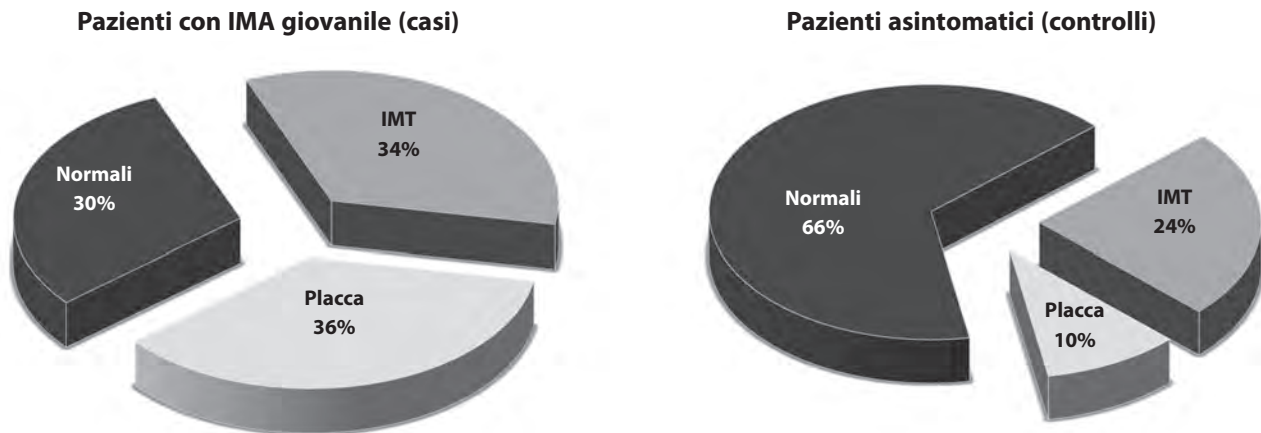


Figura 1 - Prevalenza dell'ATS carotidea tra i pazienti con IMA giovanile, rispetto ai controlli.

I pazienti con JMI, rispetto ai controlli, hanno mostrato una maggior prevalenza di ATS carotidea, sia in termini di IMT sia in termini di placche carotidee, con una differenza significativa dei valori di IMT in entrambi i gruppi ($1,47 \pm 0,78$ vs $0,95 \pm 0,41$; $p < 0,0001$) (figura 2). Infine, abbiamo riscontrato un'associazione tra i due letti vascolari (coronarico e carotideo) con una corrispondenza dell'84% per i pazienti esaminati nel gruppo dei casi; in particolare, nel 66% dei pazienti, abbiamo ritrovato ATS in entrambe le aree e nel 18% dei casi in nessuna delle due aree; con un chiaro riscontro di correlazione tra IMT carotideo e il coinvolgimento delle arterie corona-

rie (figura 3). Questi risultati sottolineano come l'ATS carotidea, valutata con un esame non invasivo come l'eco-colordoppler a doppia scansione, rappresenti un buon marker di ATS coronarica; l'IMT potrebbe rappresentare un buon fattore di rischio cardiovascolare, capace di fornire anche indirettamente indicazioni sullo stato delle arterie coronarie.

Tale osservazione è consolidata dal riscontro che, al crescere dei valori di IMT carotideo riscontrati all'esame eco-colordoppler, cresce il numero dei vasi coronarici coinvolti (oltre al vaso responsabile dell'evento ischemico, si è osservato un coinvolgimento progressivo degli altri vasi coronarici, nei

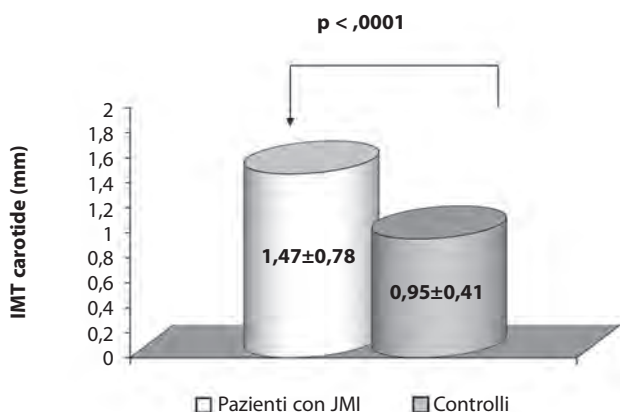


Figura 2 - Differenza significativa tra i due gruppi riguardo all'IMT carotideo.

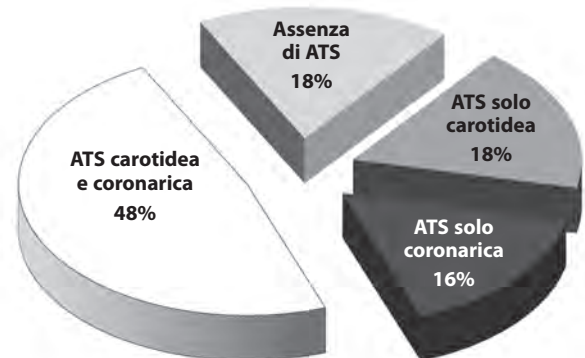


Figura 3 - Relazione tra le due sedi, carotidea e coronarica.

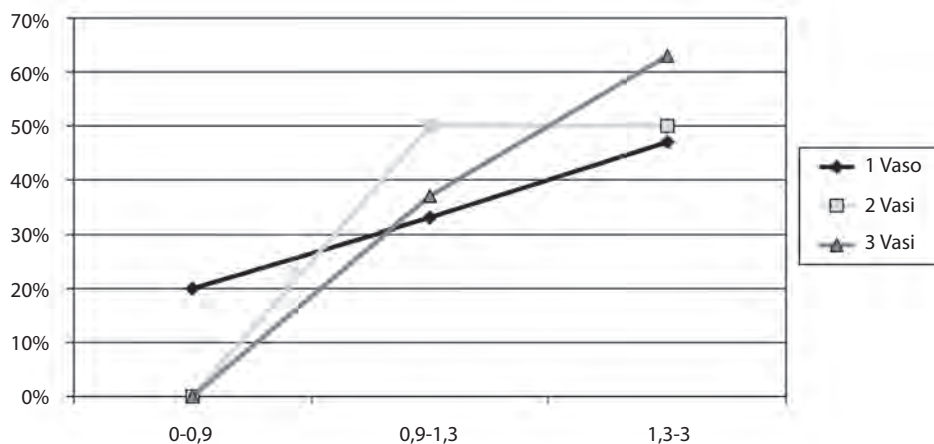


Figura 4 - Al crescere dell'IMT carotideo, aumenta il numero dei vasi coronarici coinvolti.

quali erano presenti placche critiche) (figura 4).

Nei pazienti con JMI abbiamo trovato un FMD più basso rispetto ai controlli, e una correlazione positiva tra i vasi colpiti e la presenza di disfunzione endoteliale (tabella 1 e figura 5).

È stata trovata una significativa correlazione inversa tra la reattività dell'arteria brachiale e

l'IMT delle arterie carotidi nei pazienti con JMI ($r = 0,223$; $p = 0,161$), ma non nei controlli (figura 6). Infine, abbiamo costruito un modello di analisi di multiregressione per valutare le variabili cliniche e laboratoristiche; associate a una più ampia e severa malattia coronarica, le variabili significative erano il numero di sigarette fumate al giorno ($r = 0,486$; $p = 0,0001$), BMI ($r = 0,275$; $p = 0,01$) e l'IMT carotideo ($r = 0,349$; $P = 0,01$).

Tabella 1 - Diametro dell'arteria brachiale (BAD) e FMD % in risposta all'iperemia reattiva nei casi e nei controlli

	Pazienti con JMI	Controlli	p <
BAD (mm)	4,3±0,7	4,1±0,4	ns
FMD %	14±9	17±3	0,05

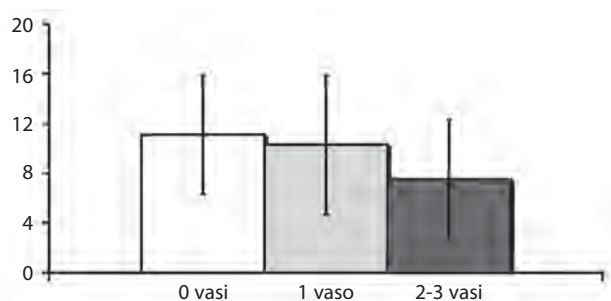


Figura 5 - Associazione tra FMD e malattia aterosclerotica coronarica.

DISCUSSIONE

Il letto vascolare carotideo rappresenta un ottimo *marker* nella valutazione della patologia aterosclerotica, sia per la facilità di accesso con una tecnica diagnostica non invasiva come l'eco-colordoppler, sia perché l'ATS carotidea è considerata un buon indice nella valutazione dell'ATS come malattia multifocale. Diversi studi clinici hanno sottolineato l'associazione tra fattori di rischio cardiovascolare e il riscontro di IMT carotideo; per esempio, nello studio GESCOMURST-CIFTI-4, condotto su 755 pazienti, è stato osservato, nei pazienti con uno o più fattori di rischio cardiovascolare, rispetto a quelli che ne erano privi, un aumento dell'IMT carotideo (32,5% vs 14,7%), delle placche carotidee asintomatiche (10,75% vs 5,37%) o entrambi (47,2% vs 16,2%)²².

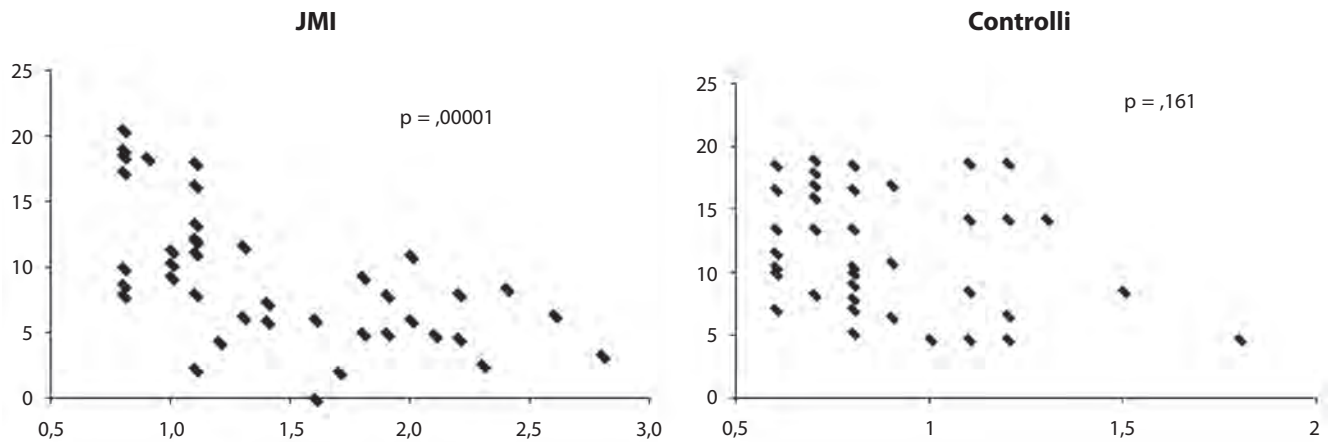


Figura 6 - Relazione tra la reattività dell'arteria brachiale e i valori di IMT.

Il numero dei fattori di rischio è strettamente associato all'estensione, alla severità e al numero di lesioni aterosclerotiche. Un recente studio svolto da Li et al. ha mostrato un IMT carotideo maggiore negli adulti con un elevato numero di fattori di rischio fin dall'infanzia, sottolineando la relazione stabilita tra fattori di rischio cardiovascolare e lo sviluppo di lesioni aterosclerotiche carotidee. Questo studio ha seguito 486 soggetti, tra i 4 e i 17 anni, per 23 anni, al fine di stabilire l'importanza della presenza dei fattori di rischio fin dalla giovinezza; in questo studio, BMI e i livelli plasmatici di colesterolo LDL hanno mostrato un valore predittivo per IMT nell'età adulta²³.

La comparsa, l'estensione e la progressione della patologia aterosclerotica in quest'area sono associate a un aumento del rischio globale cardiovascolare, in termini di patologia cardiaca coronarica e *stroke*. Tuttavia, l'uso di una tecnica ultrasonografica B-mode, non invasiva e ad alta risoluzione, e la valutazione dell'IMT carotideo per stratificare il rischio cardiovascolare sono ancora in discussione. Secondo le opinioni di alcuni Autori potrebbe avere un ruolo limitato nei pazienti con fattori di rischio e potrebbe essere esclusivamente predittivo di patologie cardiache coronariche e di *stroke* nei pazienti più anziani²⁴.

Davis et al. hanno sottolineato come tale reazione sia anche presente in età giovanile, con uno studio condotto su pazienti con età compresa tra 33 e 42 anni, mostrando, attraverso una valutazione ultrasonogra-

fica per le carotidi e la tomografia computerizzata per le coronarie, un maggiore IMT carotideo in pazienti con calcificazioni coronariche, rispetto ai pazienti che erano privi, sia negli uomini sia nelle donne²⁵.

Lo scopo del nostro studio è stato valutare la relazione tra IMT carotideo e disfunzione endoteliale in pazienti con JMI, per verificare la relazione esistente tra carotidi, disfunzione endoteliale e ATS coronarica.

In accordo alla letteratura, abbiamo trovato una chiara associazione tra la presenza di ATS in sede coronarica e carotidea, con una concordanza dell'84%; in particolare, nel 66% dei pazienti l'ATS è stata riscontrata in entrambi i letti vascolari ma nel 18% dei casi in nessuno di essi. Pertanto, l'ATS carotidea può essere considerata un buon *marker* di ATS multifocale e, dunque, la sua presenza in area carotidea è associata frequentemente al suo riscontro in sede coronarica; viceversa, l'assenza di aterosclerosi carotidea è associata con buona probabilità alla presenza di coronarie indenni.

Tale correlazione presentava una stretta relazione con proporzionalità diretta, in quanto al crescere dei valori di IMT carotideo riscontrati aumentava il numero dei vasi coronarici coinvolti da ATS.

La medesima concordanza è stata rilevata in riferimento all'FMD arterioso, con una proporzionalità inversa tra i valori di FMD e quelli di IMT carotideo, indicando come la riduzione/perdita di reattività

arteriosa e la progressiva ATS dell'albero vascolare siano un processo che riconosce meccanismi comuni, compresa la sede coronarica, con la quale esiste una stretta correlazione anche con i valori di FMD riscontrati nei pazienti con JMI.

CONCLUSIONI

In definitiva, l'esperienza di questo studio ci permette di ribadire tre punti fondamentali:

- i pazienti con JMI, rispetto ai soggetti sani, presentano lesioni aterosclerotiche, sia come IMT sia come placche carotidee, in percentuale superiore e con una severità maggiore;
- i pazienti con JMI, rispetto ai soggetti sani, presentano una minore dilatazione arteriosa mediata dal flusso;
- esiste una correlazione tra aterosclerosi carotidea e coronarica, come suggerito dalla letteratura scientifica.

Infatti, l'aterosclerosi è una malattia multisistemica e la valutazione dell'IMT carotideo attraverso metodiche di *imaging* non invasive ci permette di ottenere informazioni indirette sulla condizione sistemica e sui vasi coronarici, in particolare riguardo la presenza di lesioni aterosclerotiche²⁶.

Bibliografia

1. Crouse JR III. Predictive value of carotid 2-dimensional ultrasound. *Am J Cardiol* 2001;88:27E-30E
2. Grobbee DE, Bots ML. Carotid intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med* 1994;236:567-73
3. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK et al. on behalf of the CHS Collaborative Group. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1992;23:1752-60
4. Zwiebel WJ. Duplex/sonography of the cerebral arteries efficacy, limitations and indication. *Am J Radiol* 1992;158:29-36
5. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399-406
6. Poredos P. Intima media thickness. *Int Angiol* 2005;24:6
7. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993;87:1156-65
8. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arteriosclerosis and thrombosis* 1991;11:1245-9

9. Palatini P, Mormino P, Mos L, et al. on behalf of the HARVEST Study Group. Microalbuminuria, renal function and development of sustained hypertension. *J Hypertens* 2005;23:175-82
10. Hermits Eller N, Netterstrom B. The intima media thickness and coronary risk factors. *Int Angiol* 2001;20:118-25
11. Salonen JT, Seppanen K, Reuramaa R, Salonen R. Risk factors for carotid atherosclerosis: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Ann Med* 1989;21:227-9
12. Novo S. Influence of risk factors and aging on asymptomatic carotid lesion. In: *Adv Vasc Pathol*. Amsterdam: Excerpta Medica 1997;36-46
13. Urbina EM, Srinivasan SR, Kietzky RL, Tang R, Bond MG, Chen W, Berenson GS. Impact of multiple coronary risk factors on the intima-media thickness segments of carotid artery in healthy young adults (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 2002;90:953-8
14. Li S, Chen W, Srinivasan SR, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA* 2003;290:2943
15. Bots ML, Moons KG, Hollander M, et al. Is carotid intima-media thickness useful in cardiovascular disease risk assessment? The Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96:1432-7
16. Novo S. Carotid lesion as risk factor for ischemic heart disease. *Hematologica* 2001;86:12-5
17. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and brachial arteries in suspected coronary disease. *Am J Coll Cardiol* 1995;26:1235-41
18. Takase B, Uehata A, Akima T, et al. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998;82:1535-9
19. Corrado E, Muratori I, Tantillo R, et al. Relationship between endothelial dysfunction, intima media thickness and cardiovascular risk factors in asymptomatic subjects. *Int Angiol* 2005;24:52-8
20. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology, guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53
21. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65
22. Novo S. Influence of risk factors and aging on asymptomatic carotid lesion. In: *Adv Vasc Pathol*. Amsterdam: Excerpta Medica 1997;36-46
23. Li S, Chen W, Srinivasan SR, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: The Bogalusa Study. *JAMA* 2003;290:2943
24. Del Sol AI, Moons KG, Hollander M, et al. Is carotid intima-media thickness useful in cardiovascular disease risk assessment? The Rotterdam Study. *Stroke* 2001;32:1532-8
25. Davis PH, Dawson JD, Mahoney LT, Lauer RM. Increased carotid intimal-medial thickness and coronary calcification are related in young and middle-aged adults. The Muscatine Study. *Circulation* 1999;100:838-42
26. Vrtovc B, Keber I, Gadzic A, Bardorfer I, Keber D. Carotid intima-media thickness of young coronary patients. *Coron Artery Dis* 1999;10:407-11

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Davide Piraino

Tel.: 389 3467721

E-mail: pirainod@libero.it

Profilo di rischio cardiovascolare nei pazienti con psoriasi: associazione tra psoriasi, obesità e dislipidemia

Cardiovascular Risk Profile in Psoriasis Patients: Association Between Psoriasis, Obesity and Dyslipidaemia

Daniela Di Lisi¹, Francesca Macaione¹, Angelica Peritore¹, Mariacristina Meschisi¹,
Francesco Cuttitta¹, Francesca Bonura¹, Maria Rita Bongiorno², Salvatore Novo¹

¹*Cattedra e Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Dipartimento di Medicina Interna, Malattie Cardiovascolari e Nefro-Urologiche, UOC di Cardiologia, AOU Policlinico "P. Giaccone", Università di Palermo*

²*Cattedra e Scuola di Specializzazione in Dermatologia, AOU Policlinico "P. Giaccone", Università di Palermo*

Abstract

Background - La psoriasi è una malattia infiammatoria cronica e, poiché l'infiammazione gioca un ruolo importante nella promozione del processo aterosclerotico, i pazienti con psoriasi presentano maggiore rischio di eventi cardiovascolari. Obiettivo del nostro studio è valutare il profilo di rischio cardiovascolare nei pazienti psoriasici rispetto ai pazienti senza psoriasi.

Materiali e metodi - Studio caso-controllo condotto su 143 casi (pazienti affetti da psoriasi; 94 M, 48 F; età media 53±15 anni) e 104 controlli (pazienti senza psoriasi; 53 M, 51 F; età media 63±10,7 anni). Sono stati presi in considerazione i valori pressori di tutti i pazienti, il profilo lipidico (HDL, trigliceridi), glicemico e l'indice di massa corporea (BMI).

Risultati - Nei pazienti con psoriasi sono stati riscontrati, rispetto ai controlli, livelli significativamente più elevati di trigliceridi e BMI notevolmente più elevato. Una maggiore prevalenza (statisticamente significativa) di obesità, ipertensione e dislipidemia è stata osservata nei casi. La psoriasi è risultata correlata all'obesità e alla ipertrigliceridemia ed è stato riscontrato un nesso di causalità tra psoriasi, obesità e alterato profilo lipidico.

Conclusioni - I pazienti con psoriasi presentano un profilo di rischio cardiovascolare sfavorevole e, quindi, sono più a rischio di sviluppare sindrome metabolica ed eventi cardiovascolari, rispetto ai pazienti senza psoriasi.

Parole chiave: psoriasi; dislipidemia; rischio cardiovascolare; sindrome metabolica

Background - Psoriasis is a chronic inflammation disease, inflammation promotes atherosclerosis and psoriasis patients have increased cardiovascular risk. The aim of this study was to assess the cardiovascular risk profile in psoriasis patients compared to the patients without psoriasis.

Materials and methods - A case-control assay was performed using 143 cases (psoriasis patients; 94 M, 48 F; median age 53±15 years) and 104 controls (patients without psoriasis; 53 M, 51 F; median age 63±10.7). We assessed the presence of hypertension, lipid profile (HDL, triglycerides), diabetes and the body mass index (BMI), in cases and controls.

Results - Psoriasis patients showed triglycerides levels and BMI higher than controls. The prevalence of obesity, hypertension and dyslipidaemia was significantly higher in psoriasis patients than controls. We observed a correlation between psoriasis, obesity and hypertriglyceridemia; causality relation between psoriasis, dyslipidaemia and obesity.

Conclusions - Psoriasis patients have unfavorable cardiovascular risk profile and higher risk of cardiovascular events and metabolic syndrome than patients without psoriasis.

Key words: psoriasis; dyslipidaemia; cardiovascular risk; metabolic syndrome

La psoriasi è una malattia infiammatoria cronica presente nel 2-4% della popolazione generale¹. L'eziologia della psoriasi è sconosciuta ma si ritiene che alla base vi sia un meccanismo autoimmune, metabolico e genetico². La presenza di uno stato infiammatorio cronico in tale patologia, così come in altre patologie autoimmuni il cui aumentato rischio cardiovascolare è ampiamente documentato, suscita l'interesse del cardiologo. La psoriasi si associa a un aumento dei *marker* d'infiammazione e, poiché l'infiammazione promuove l'aterosclerosi, i pazienti con psoriasi presentano un maggiore rischio di eventi cardiovascolari, soprattutto se la malattia è di grado severo e lunga durata³. Diversi studi hanno dimostrato un'associazione tra psoriasi e sindrome metabolica e tra psoriasi e dislipidemia. Le ragioni di tali associazioni non sono del tutto chiare e sono state avanzate diverse ipotesi sia per spiegare la presenza di un alterato profilo lipidico nei pazienti con psoriasi sia la tendenza di tali pazienti a sviluppare sindrome metabolica. La presenza di elevati livelli di TNF- α e IL-6 nella psoriasi favorisce l'insorgenza dell'insulino-resistenza, in quanto TNF- α inibisce la fosforilazione della tirosina, insulino-mediata, del recettore dell'insulina⁴. La maggiore tendenza dei pazienti psoriasici a sviluppare la sindrome metabolica è ricondotta anche allo stile di vita dei pazienti psoriasici e, quindi, alla presenza dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolari⁵. L'alterato profilo lipidico potrebbe sia conseguire all'attivazione del sistema immunitario⁶, sia essere conseguenza della sindrome

metabolica o, ancora, essere dovuto all'assunzione di farmaci quali ciclosporina e retinoidi, utilizzati nel trattamento della psoriasi. Tuttavia, in diverse analisi l'associazione tra psoriasi e dislipidemia persisteva nonostante l'eliminazione dei pazienti trattati con tali farmaci⁷. Alla luce di tutto ciò è importante valutare nel paziente con psoriasi, soprattutto se la malattia è di grado severo e lunga durata, i fattori di rischio cardiovascolari al fine di ridurre il rischio di eventi mediante un adeguato intervento.

Obiettivo dello studio è valutare il profilo di rischio cardiovascolare nei pazienti psoriasici rispetto ai pazienti non psoriasici.

MATERIALI E METODI

Abbiamo condotto uno studio retrospettivo caso-controllo, 143 casi (pazienti affetti da psoriasi; 94 M, 48 F; età media 53 ± 15 anni) e 104 controlli (pazienti senza psoriasi; 53 M, 51 F; età media $63 \pm 10,7$). I casi sono stati selezionati nel Dipartimento di Dermatologia del Policlinico di Palermo, i controlli nel Dipartimento di Medicina Interna dello stesso Policlinico. La presenza o assenza di psoriasi ha guidato la selezione dei pazienti: sono stati esclusi i pazienti con cardiopatie note sia nei casi sia nei controlli. La nostra valutazione ha preso in considerazione il diverso BMI, i diversi livelli ematici di HDL e trigliceridi, la glicemia e la presenza d'ipertensione arteriosa nei casi e nei controlli. Le caratteristiche cliniche di casi e controlli e i valori medi delle variabili numeriche valutate sono riportati nella tabella 1.

ANALISI STATISTICA

Per le variabili numeriche sono state calcolate media e deviazione standard, le differenze tra casi e controlli sono state ottenute con il test t di Student. La differenza è stata considerata significativa se $p < 0,05$. Per le variabili cliniche è stata calcolata la prevalenza nei casi e nei controlli e le differenze tra questi ultimi sono state ottenute utilizzando il test statistico chi-quadro; $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Tabella 1 - Casi-controlli

Caratteristiche	Casi	Controlli	p-value
Pazienti (n. totale)	143	104	
Maschi	94	53	
Femmine	49	51	
Età	53 ± 15	$63 \pm 10,7$	
Bmi	$28,2 \pm 5,3$	$26 \pm 3,84$	0,0004
Glicemia	102 ± 26	$102,6 \pm 37$	0,88
Trigliceridi	155 ± 96	$118,4 \pm 40,4$	0,0003
HDL	48 ± 13	$49,6 \pm 13,3$	0,34

Tabella 2 - Caratteristiche casi-controlli

VARIABILI	Casi (n=143)	Controlli (n=104)	p-value
Ipertensione	86 (60%)	43 (41,34%)	<0,0001
Iperglicemia (>100mg/dl)	59 (41%)	32 (30,7%)	0,12
Ipertrigliceridemia	49 (34%)	15 (14,4)	0,001
BMI (>30kg/m ²)	49 (34%)	10 (9,6%)	<0,0001
Bassi livelli HDL	40 (28%)	31 (29,8)	0,86
Bassi livelli HDL + Alti livelli trigliceridi	29 (20,3%)	6 (5,76%)	0,008
Fumo	45 (31%)	24 (23%)	0,21

Il coefficiente di correlazione di Pearson (r) è stato adoperato per verificare l'esistenza di una relazione, sebbene non causale, tra due variabili e l'analisi di regressione multipla per analizzare la causalità tra una variabile dipendente e numerose variabili indipendenti.

RISULTATI

Dalla nostra analisi è emerso che nei pazienti con psoriasi vi è una più alta prevalenza (statisticamente significativa) di pazienti obesi (34% nei casi *vs* 9,6 % nei controlli; $p < 0,0001$), ipertesi (60% nei casi *vs* 41,34% nei controlli; $p < 0,0001$), dislipidemic (20,3% nei casi *vs* 5,76% nei controlli; $p = 0,008$) e con elevati livelli ematici di trigliceridi (34% nei casi *vs* 14,4% nei

controlli; $p < 0,001$), rispetto ai controlli. I risultati sono riportati nella tabella 2. Inoltre, sempre nei casi, sono stati riscontrati valori significativamente più elevati di BMI ($28,2 \pm 5,3$ nei casi *vs* $26 \pm 3,84$ nei controlli; $p < 0,0004$) e trigliceridemia (155 ± 96 nei casi *vs* $118,4 \pm 40,4$ nei controlli; $p < 0,0003$) (cfr. tabella 1).

Dal test di correlazione di Pearson, la psoriasi è risultata correlabile all'ipertrigliceridemia e al BMI (>30 kg/m²), ma non agli altri parametri. È dunque emersa un'associazione psoriasi-obesità e psoriasi-ipertrigliceridemia (tabella 3). Il test di regressione multipla è stato utilizzato per valutare la presenza di un nesso di causalità, causa-effetto, tra psoriasi, obesità, dislipidemia, iperglicemia e ipertensione. Si è evidenziato un nesso di causalità tra psoriasi, obesità e alterato profilo lipidico (tabella 4).

Tabella 3 - Test di correlazione di Pearson

	Coefficiente di correlazione (r)	Intervallo di confidenza (95%)	p-value
Glicemia	0,0035	-0,1329 - 0,1399	0,9594
Trigliceridemia	0,2071	0,07990 - 0,3277	0,0016
BMI (>30kg/m ²)	0,2273	0,1052 - 0,3426	0,0003
HDL	-0,01230	-0,1453 - 0,1211	0,8570
Ipertensione	0,02703	-0,09812 - 0,1513	0,6725

Tabella 4 - Risultati test di regressione multipla

	Coefficiente	Errore standard	t	p
(Constant)	-0,4173			
BMI	0,02344	0,007758	3,021	0,0029
TG	0,001617	0,0006049	2,673	0,0082
Glicemia	-0,0005223	0,001081	-0,483	0,6296
HDL	0,002183	0,002652	0,823	0,4115
Iperensione	-0,08175	0,07314	-1,118	0,2652

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Sulla base dei nostri dati, concordanti con quelli della letteratura scientifica, la psoriasi risulta essere associata a un profilo di rischio cardiovascolare sfavorevole, in quanto una maggiore prevalenza (statisticamente significativa) di obesi, ipertesi e dislipidemi (HDL basse + ipertrigliceridemia o sola ipertrigliceridemia) è stata riscontrata nei pazienti psoriasici, rispetto ai controlli. I pazienti con psoriasi, rispetto ai pazienti senza psoriasi, presentavano livelli ematici di trigliceridi e BMI significativamente più elevati. I pazienti psoriasici, dunque, presentano un maggiore rischio di eventi cardiovascolari rispetto ai pazienti non psoriasici, considerato il loro sfavorevole profilo di rischio. Diversi studi hanno anche dimostrato la presenza di una maggiore prevalenza di sindrome metabolica nei pazienti con psoriasi, ma le ragioni di tale associazione non sono del tutto chiare⁸. Dal nostro studio è emersa una correlazione psoriasi-obesità e psoriasi-ipertrigliceridemia, da ricondurre in parte allo stile di vita dei pazienti psoriasici, in parte allo stato infiammatorio cronico presente nella psoriasi e, in parte, al trattamento farmacologico di tale malattia⁹. La presenza di un nesso di causalità psoriasi-obesità e psoriasi-ipertrigliceridemia è stata riscontrata nella nostra analisi. Obesità e dislipidemia possono favorire l'insorgenza della psoriasi; l'obesità, infatti, è stata riportata come fattore di rischio per la psoriasi in diversi studi¹⁰. Inoltre, anticorpi contro le LDL ossidate sono stati riscontrati nei pazienti psoriasici e sembra

che le anomalie lipidiche possano favorire e mantenere lo stato infiammatorio cutaneo¹¹.

Quindi, da un lato la psoriasi si associa a un aumento della prevalenza di obesità, dislipidemia, sindrome metabolica ed eventi cardiovascolari. Dall'altro lato, invece, sono l'obesità stessa e l'alterato profilo lipidico ad aumentare il rischio di psoriasi. Qualunque sia il meccanismo responsabile della maggiore prevalenza di obesità e dislipidemia nei soggetti psoriasici, è importante ricordare come tali pazienti, presentando un profilo di rischio cardiovascolare sfavorevole e uno stato infiammatorio cronico, siano a maggiore rischio di sviluppare eventi cardiovascolari rispetto ai pazienti non-psoriasici. È dunque importante che i pazienti con psoriasi seguano uno stile di vita corretto al fine di migliorare il loro profilo di rischio cardiovascolare, eliminando per quanto possibile i fattori di rischio modificabili. Un trattamento con statine e antinfiammatori potrebbe ridurre il rischio cardiovascolare nei pazienti psoriasici correggendo il profilo lipidico e riducendo l'infiammazione, importante nella promozione del processo aterosclerotico.

Bibliografia

1. Schon M, Henning-Boehricke W. Psoriasis. N Engl J Med 2005;352:1899-912
2. Pietrzak A, Lecewicz-Torun B. Activity of serum lipase (EC 1.1.3) and the diversity of serum lipid profile in psoriasis. Med Sci Monit 2002;8:CR9-CR13
3. Wakke M, Thio HB, Prens EP et al. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. Atherosclerosis 2007;190:1-9

4. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006;298:321-8
5. Neimann AL, Shin DB, Wang X et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:829-35
6. Pietrzak A, Lecewicz-Torun B, Kadziela-Wypyska G et al. Changes in the digestive system in patients suffering from psoriasis. *Ann Univ Mariae Cruie Skłodowska [Med]* 1998; 53:187-94
7. Farshichian M, Zamanian A, Farshichian M et al. Serum lipid levels in Iranian patients with psoriasis. *J Eur Assoc Dermatol Venereol* 2007;21:802-5
8. Bongiorno MR, Rizzo D, Aricò M et al. The prevalence of the obesity in patients with moderate to severe psoriasis in Sicily populations. *J EADV* 2010;24:75-114
9. Dreier J, Weitzman D, Davidovici B et al. Psoriasis and dyslipidaemia: a population-based study. *Acta Derm Venereol* 2008;88:561-5

10. Naldi L, Chatenoud L, Linder D et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol* 2005;125:61-7
11. Mallbris L, Granhath F, Hamsten A et al. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:614-21

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Daniela Di Lisi
Via Fiume 18
90018 Termini Imerese
Tel.: 091 8145201
E-mail: danydilis@hotmail.it

Pazienti con dolore toracico e coronarie indenni: studio del microcircolo coronarico tramite *TIMI Frame Count* (TFC), *Myocardial Blush Grade* (MBG) e confronto con la scintigrafia miocardica

Patients with Chest Pain and Uninjured Coronary Arteries: Study of the Coronary Microcirculation by TIMI Frame Count (TFC), Myocardial Blush Grade (MBG) and Comparison with Myocardial Scintigraphy

Vincenzo Sucato, Salvatore Evola, Giuliana Pace, Angelo Quagliana, Riccardo G. Tona, Rosaria Linda Trovato, Giuseppe Inga, Giuseppina Novo, Salvatore Novo

Cattedra e Scuola di Specializzazione di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, UOC di Cardiologia con UO di Cardiologia interventistica ed emodinamica e UO di UTIC dell'AUIO Policlinico "P. Giaccone", Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica, Università di Palermo

Abstract

Background - Lo studio è finalizzato a valutare, in pazienti con dolore toracico, ma con arterie coronarie indenni, il microcircolo coronarico studiato tramite *TIMI Frame Count* (TFC) e *Myocardial Blush Grade* (MBG) e a confrontare questi indici con i risultati ottenuti alla scintigrafia miocardica.

Materiali e metodi - 316 pazienti con dolore toracico e coronarie indenni, mediante un'analisi retrospettiva, sono stati introdotti nel nostro studio. All'interno di questa popolazione abbiamo creato due gruppi: coloro che hanno dolore toracico (208 pazienti) e coloro che non hanno dolore toracico (108 pazienti) e si sottopongono a coronarografia come valutazione preoperatoria. A questo punto si è valutata la corrispondenza tra gli indici angiografici e i risultati ottenuti alla scintigrafia miocardica. Sulle immagini angiografiche dei pazienti sono stati valutati TFC e MBG sulle tre arterie epicardiche, ai quali si è aggiunta una valutazione generale del microcircolo coronarico tramite *Total Myocardial Blush Grade* (TMBS) e *Total TIMI Frame Count* (TTFC).

Risultati - I pazienti con scintigrafia miocardica positiva avevano un TMBS più basso e, correlando il TMBS e il TTFC, si assisteva a una correlazione inversamente proporzionale tra questi due indici. Analizzando i pazienti con dolore toracico e senza si è visto che i primi hanno TFC e TTFC aumentato, mentre *Blush* e TMBS sono diminuiti sulle tre arterie epicardiche.

Conclusioni - Lo studio del microcircolo effettuato tramite scintigrafia miocardica e tramite coronarografia mostra una forte correlazione tra le due metodiche. Questo ci permette di utilizzare come primo *step* una tecnica non invasiva e riproducibile come la scintigrafia miocardica, che risulta essere appropriata nel rilevare le alterazioni precoci del microcircolo.

Parole chiave: angina; disfunzione microvascolare; coronarografia

Background - The study aims to evaluate, in patients with chest pain, but with uninjured coronary arteries, the coronary microcirculation by *TIMI Frame Count* Study (TFC) and *Myocardial Blush Grade* (MBG) and comparing these ratios to the myocardial scintigraphy.

Materials and methods - 316 patients with chest pain and uninjured coronary, in a retrospective analysis, were introduced in our study. Within this population, we created two groups: those who have chest pain (208 patients) and those who do not have chest pain (108 patients), undergoing coronary angiography as a preoperative assessment. At this point we evaluated the correlation between angiographic indices and results by the myocardial scintigraphy. On the images of the patients were evaluated TFC and MBG on the epicardial arteries to which is added a general assessment of the coronary microcirculation by *Total Myocardial Blush Score* (TMBS) and *Total TIMI Frame Count* (TTFC).

Results - Patients with a positive myocardial scintigraphy had a TMBS lower and correlating the TMBS and TTFC we see an inverse correlation between these two indices. Analyzing patients with chest pain and without chest pain it is seen that the

TFC is lower in patients with chest pain, while MBG is better in patients without chest pain.

Conclusions - The study of the microcirculation done by using coronary angiography and myocardial scintigraphy shows a strong correlation between the two methods. This allows us to use as a first step a non-invasive and reproducible exam as myocardial scintigraphy, that is appropriate in detecting early alterations in the microcirculation.

Key words: angina; microvascular dysfunction; angiography

Il dolore toracico simil anginoso con coronarografia normale è un'entità clinica importante e deve essere differenziato dalla cardiopatia ischemica classica causata dalla CAD (*Coronary Artery Diseases*). Nel primo caso la prognosi è in genere ottima, rispetto ai pazienti con angina causata da aterosclerosi coronarica¹. La sindrome da dolore toracico con coronarie indenni risulta essere estremamente diffusa, basti pensare che tra i pazienti con angina pectoris abbastanza severa da richiedere angiografia coronarica il 10% degli uomini e fino al 50% delle donne hanno coronarie angiograficamente normali. Da qui la necessità di valutare il microcircolo di questi pazienti e di analizzare e individuare la possibile progressione della malattia del microcircolo che può portare a modifiche strutturali delle arteriole che compongono il microcircolo stesso, tali da spiegare l'insorgenza del dolore toracico in pazienti a coronarie indenni e, in un secondo momento, ad alterazioni delle coronarie epicardiche.

OBIETTIVI

Nella nostra analisi vogliamo valutare il microcircolo coronarico, in pazienti con dolore toracico e coronarie indenni, mediante tecniche di *imaging* come la scintigrafia miocardica e tramite la coronarografia, valutando, in quest'ultima, il flusso coronarico grazie all'utilizzo del *TIMI Frame Count* (TFC) e il livello di perfusione tissutale con il *Myocardial Blush Grade* (MBG). Intendiamo infine confrontare le due tecniche diagnostiche per osservare eventuali analogie e discrepanze.

MATERIALI E METODI

La popolazione esaminata comprendeva 316 pazienti (173 maschi, 143 femmine) che, tra il gennaio 2004 e

il maggio 2011, erano stati ricoverati presso la nostra UOC di Cardiologia e presso l'UOC di Cardiochirurgia. La popolazione è stata sottoposta a studio coronarografico che ha rilevato coronarie indenni da stenosi; su questa popolazione sono stati presi in considerazione i fattori di rischio cardiovascolare e le terapie effettuate e sono stati effettuati, su un gruppo di pazienti, la prova da sforzo e la scintigrafia miocardica. All'interno di questa popolazione avevano dolore toracico 208 pazienti (65,8 %), mentre 108 pazienti (34,2%) ne erano esenti e si sottoponevano a coronarografia come valutazione preoperatoria. Scopo dello studio è valutare se esista una correlazione tra scintigrafia miocardica e analisi coronarografica sulla funzione del microcircolo coronario e se tale condizione possa essere alla base dell'insorgenza di angina pectoris in soggetti con coronarie prive di stenosi significative.

Sulle immagini angiografiche di ciascun paziente sono stati calcolati il *TIMI Frame Count* e il *Myocardial Blush Grade*. Il *TIMI Frame Count* è stato calcolato sui tre rami coronarici principali (IVA, RCA, LCx), utilizzando il protocollo descritto da Gibson et al.² con correzione, qualora necessario, per l'eccessiva lunghezza rispetto agli altri vasi coronarici, dei valori ottenuti sull'IVA. I valori ottenuti, al fine di renderli confrontabili con quelli presenti in letteratura, sono stati moltiplicati per un fattore di correzione, variabile da caso a caso secondo la velocità utilizzata dall'apparecchiatura angiografica del nostro centro. Ciò si è reso necessario in quanto nella maggioranza delle sale di emodinamica e nello studio di Gibson la velocità utilizzata è di 30 *frame/s*. Il *Myocardial Blush Grade* è stato altresì calcolato sui tre rami coronarici principali (IVA, RCA, LCx), seguendo scrupolosamente il protocollo descritto da Gibson et al. e, in particolare, nella distinzione tra MBG 3 e MBG 2, come descritto nel capitolo 4 a proposito delle tecniche angiografiche. Abbiamo inoltre utilizzato un nuovo indice proposto da Yusuf et al., il

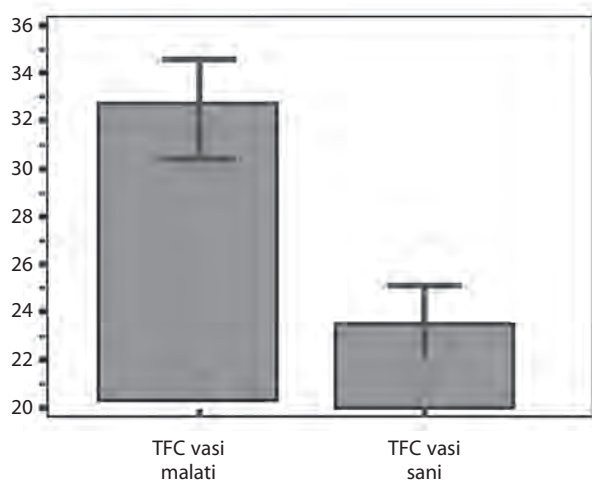


Figura 1 - Confronto tra TFC vasi malati e TFC vasi sani in pazienti con scintigrafia positiva.

Total Myocardial Blush Score (TMBS), che è la somma dei *myocardial blush grade* di ciascun territorio coronarico³. Sulla scorta dell'esperienza di Yusuf et al. abbiamo immaginato di poter valutare un altro indice, il *Total TIMI Frame Count (TTFC)*, risultante dalla somma dei *TIMI frame count* delle tre coronarie.

ANALISI STATISTICA

Per determinare la significatività statistica delle differenze tra variabili continue nei sottogruppi

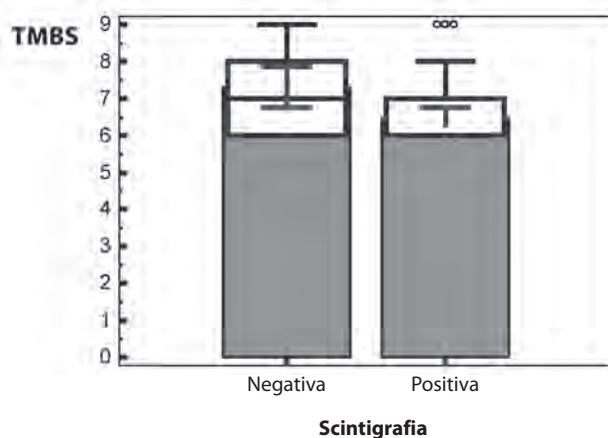


Figura 2 - Confronto tra TMBS e scintigrafia.

analizzati è stato utilizzato il t-test di Student; per le variabili dicotomiche, il test chi-quadro o test esatto di Fisher quando appropriato; un valore di $p < 0,05$ è stato considerato significativo.

RISULTATI

Il nostro studio è partito dall'analisi delle scintigrafie miocardiche nei pazienti che hanno dolore toracico (208). I pazienti che hanno eseguito la scintigrafia miocardica sono 66 (32%). Di questo gruppo, hanno scintigrafia positiva 46 pazienti (69,7%), mentre 20 pazienti (29,3%) scintigrafia negativa. In questo gruppo di pazienti abbiamo studiato la correlazione tra *Total Myocardial Blush Score (TMBS)*, indice predittivo di alterazione del microcircolo, e la positività scintigrafica, rilevando che i pazienti con scintigrafia positiva, sottoposti a studio coronarografico, avevano un TMBS mediamente peggiore rispetto ai pazienti con scintigrafia negativa, con un'alta significatività statistica ($p = 0,003$) (figura 1).

Abbiamo proseguito con l'analisi della concordanza tra difetto alla scintigrafia e difetto angiografico mettendo a confronto, all'interno della popolazione con dolore toracico che era stata sottoposta a scintigrafia, il TFC dell'arteria sede del danno alla scintigrafia e la media dei TFC nei rimanenti vasi sani in un determinato paziente. Dall'analisi è stata individuata una significatività statistica elevata con un $p \text{ value} = 0,0001$ (figura 2).

A questo punto abbiamo analizzato la correlazione tra TMBS e *Total TIMI Frame Count*, rilevando una significativa relazione inversa tra questi due indici: all'aumentare del MBS, indice di una migliore perfusione del microcircolo, si assiste a una diminuzione del TFC, indice di una migliore velocità del flusso. I risultati della scintigrafia (positiva nel 69,7% dei pazienti) sembrano avallare l'ipotesi che esista una forte correlazione tra lo studio del microcircolo effettuato tramite la scintigrafia miocardica, che mostra alterazioni della perfusione miocardica, e l'analisi coronarografica effettuata utilizzando come indici il TFC e il MBS. La presenza di difetti di perfusione in

assenza di macroangiopatia coronarica è da attribuire verosimilmente ad anomalie microvascolari e, d'altra parte, la metodica si offre per individuare le alterazioni microcircolatorie presenti in una tappa molto precoce della cascata ischemica, quale la ridistribuzione del flusso ematico coronarico.

Abbiamo confrontato *in primis* due gruppi di pazienti: coloro che avevano avuto, come sintomo rivelatore di patologia cardiaca, il dolore toracico simil anginoso e coloro che, al contrario, non lamentavano nessun dolore toracico. In entrambi i gruppi sono stati valutati i parametri da noi utilizzati per lo studio del microcircolo: la prova da sforzo, la scintigrafia, il *TIMI Frame Count* e il *Miocardyal Blush Grade* per osservare le eventuali differenze. Analizzando i due gruppi di pazienti con dolore toracico e senza abbiamo notato che coloro che avevano avuto dolore presentavano una scintigrafia e una prova da sforzo positive in un numero maggiore di casi, rispetto a coloro che non lamentavano, all'ingresso, un dolore toracico. Analizzando il MBG si nota che risulta essere mediamente più elevato nei soggetti senza dolore rispetto ai pazienti con dolore, anche se questa differenza non è statisticamente significativa essendo il *p-value* non inferiore a 0,05, tranne per l'arteria circonflexa, dove esiste una differenza significativa, così come si vede nel TFC dell'arteria circonflexa (tabella 1).

DISCUSSIONE

Questi risultati permettono di affermare che, se da un lato i pazienti con dolore toracico con coronarie indenni hanno una prognosi migliore rispetto ai pazienti che hanno avuto un fenomeno anginoso, dall'altro questi pazienti con l'andare del tempo potrebbero avere un peggioramento della situazione coronarica e, quindi, della qualità della vita. Detti pazienti andrebbero quindi seguiti con un attento *follow-up* per valutare l'eventuale peggioramento della situazione coronarica, facendo maggiore attenzione a quelli che sono i fattori di rischio cardiovascolare, in particolar modo all'ipertensione che spesso è presente in associazione con altri fattori di rischio come

il diabete; da qui la necessità di mantenere i livelli pressori più bassi in pazienti con più fattori di rischio e costantemente monitorati, come d'altronde le linee guida affermano. A tutt'oggi non vi sono ancora studi prospettici sulla prognosi di tali pazienti; un *follow-up* a lungo termine di tali soggetti dovrebbe meritare maggiore attenzione⁴.

Per quanto riguarda le strategie terapeutiche, molti studi clinici hanno messo in evidenza che dopo un prolungato trattamento, sia nei pazienti diabetici sia negli ipertesi, la riserva coronarica può presentare un incremento⁵. Alcuni studi hanno dimostrato come il miglioramento clinico di questi pazienti sia da attribuire al ruolo che la terapia ha sui processi miocardici responsabili dei difetti di perfusione⁶, quali le alterazioni dei meccanismi di riparazione di un microcircolo⁷, che risultava essere danneggiato a livello sia strutturale sia fisiologico.

L'aver trovato questo stato di malattia del microcircolo nei pazienti con dolore toracico e coronarie indenni ci permette di affermare l'assoluta necessità di focalizzare l'attenzione su questa popolazione (iniziando precocemente una terapia adeguata e seguendo un *follow-up* duraturo) che, senza una malattia evi-

Tabella 1 - Confronto tra TFC, MBG, scintigrafia e prova da sforzo nelle due popolazioni di pazienti con e senza dolore

	Dolore toracico + (208 pazienti)	Dolore toracico - (108 pazienti)	p
Scintigrafia	46	6	0,001
TFC IVA	42,64	43,32	NS
TFC C DX	22	22,4	NS
TFC CX	25,3	22,8	0,007
TMBS	6,8	7	NS
BLUSH IVA	2,3	2,3	NS
BLUSH DX	2,2	2,3	NS
BLUSH CX	2,3	2,4	0,02
TOTAL TFC	74	69	NS
Prova da sforzo	54	1	0,0001

dente, presenta una compromissione del microcircolo che potrebbe portare a un'alterazione della qualità di vita in futuro⁸.

CONCLUSIONI

Dal nostro lavoro abbiamo dedotto come l'utilizzo di indici coronarografici, quali il TFC e il TTFC (introdotto da noi), potrebbero essere un utile parametro per valutare le alterazioni microvascolari coronariche. Anche il MBG (così come il *Total Myocardial Blush Grades* introdotto da Yusuf) si è dimostrato un affidabile *marker* di disfunzione del microcircolo ben correlato con il reperto TFC e scintigrafico. Questi studi, quindi, possono essere utilizzati come fonte predittiva di una futura malattia coronarica.

Inoltre, lo studio del microcircolo effettuato tramite scintigrafia miocardica e tramite coronarografia mostra una forte correlazione tra le due metodiche. Questo ci permette di utilizzare come primo *step* una tecnica non invasiva e riproducibile come la scintigrafia miocardica, che risulta essere appropriata nel rilevare le alterazioni precoci del microcircolo.

Bibliografia

1. Lichtlen PR, Bargheer K, Wenzlaff P. Long term prognosis of patients with angina like chest pain and normal coronary angiographic findings. *JACC* 1995;25:1013-8
2. Gibson M et al. TIMI frame count: a quantitative method for assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996; 93:879-88
3. Yusuf A et al. Angiographic evaluation of myocardial perfusion in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 2005 Sep 15;96(6):803-5
4. Strauer BE et al. Assessing the coronary circulation in hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1221-33
5. Parodi O et al. Comparative effects of enalapril and verapamil on myocardial blood flow in systemic hypertension. *Circulation* 1997;96: 864-73
6. Novo S, Lunetta M, Evola S et al. Role of ARBs in the hypertension therapy and prevention of cardiovascular events. *Curr Drug targets* 2009 Jan;10(1):20-5
7. Novo S, Abignani MG, Strano A et al. Regression of structural vascular changes after chronic treatment in hypertensives. *J Hypertens Suppl* 1991 Dec;9(6):S202-3
8. Novo S, Abignani MG, Strano A et al. Cardiovascular structural changes in hypertension: possible regression during long-term antihypertensive treatment. *Eur Heart J* 1991 Dec; 12 Suppl G:47-52

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Vincenzo Sucato
Via Giuseppe Longo, 38
90036 Misilmeri
Tel.: 333 4605281
E-mail: odisseos86@alice.it

Il trattamento percutaneo del forame ovale pervio, due anni di esperienza presso il nostro centro

The Percutaneous Treatment of Patent Foramen Ovale, Two Years of Experience in Our Center

Rosaria Linda Trovato, Salvatore Evola, Angelo Quagliana, Giuseppe Inga, Serena Magro, Giuseppe Riccardo Tona, Vincenzo Sucato, Davide Piraino, Giuseppe Fonte, Giuseppina Novo, Salvatore Novo

Cattedra e Scuola di Specializzazione di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, UOC di Cardiologia con UO di Cardiologia interventistica ed emodinamica e UO di UTIC dell'AUI Policlinico "P. Giaccone", Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica, Università di Palermo

Abstract

Background - Il forame ovale pervio (FOP) consiste in un tunnel virtuale interatriale che, in particolari condizioni emodinamiche, può consentire un'anomala comunicazione tra atrio destro e atrio sinistro e il passaggio di eventuali emboli dalla circolazione venosa a quella arteriosa.

Materiali e metodi - Nel periodo compreso tra luglio 2009 e agosto 2011, presso il nostro centro è stata eseguita la procedura di chiusura percutanea del FOP in 15 pazienti. È stato impiegato il dispositivo di chiusura Occlutech Figulla® PFO Occluder (Occlutech GmbH, Jena, Germania). Dopo l'impianto, tutti i pazienti sono stati trattati con acido acetilsalicilico 100-325 mg/die per un anno e ticlopidina 250-500 mg/die o clopidogrel 75-150 mg/die per i primi sei mesi. Il follow-up ha previsto elettrocardiografia dinamica secondo Holter a una settimana dall'applicazione del dispositivo e controlli programmati a distanza di un mese, 3, 6 e 12 mesi dalla procedura.

Risultati - La procedura è stata eseguita con successo nei 15 pazienti trattati (100% di successo procedurale). Non è stata registrata alcuna complicanza durante il suo svolgimento. Lo studio con cTCD ha mostrato un tasso di chiusura del 100%. Quattro tra i 15 pazienti trattati, che lamentavano ricorrenti episodi di emicrania con aura, hanno dichiarato, in seguito al trattamento, un notevole beneficio nello stato di salute, causato da una rilevante riduzione delle ricorrenze emicraniche e della loro severità. Il questionario QoL SF-36 (V1) standard, somministrato prima e dopo il trattamento, ha segnalato un effetto positivo della procedura sulla qualità della vita, in particolar modo sotto il profilo psicologico. In nessuno dei pazienti trattati si è verificato alcun evento cerebrovascolare (ictus o TIA) dall'esecuzione della procedura di chiusura (0% di recidive ischemiche).

Conclusioni - Anche la nostra esperienza descrive la chiusura percutanea del FOP come una procedura realizzabile, sicura ed efficace, testimoniando un'elevata frequenza di successi procedurali, l'assenza di eventi avversi significativi, nonché un tasso di chiusura completa del difetto interatriale estremamente elevato.

Parole chiave: forame ovale pervio; ictus criptogenetico; chiusura percutanea

Background - Patent foramen ovale (PFO) consists of a virtual interatrial tunnel that, in particular hemodynamic conditions, may allow an abnormal communication from the right to the left atrium and the crossing of any emboli from venous to arterial circulation.

Materials and methods - Between July 2009 and August 2011, in our center, the percutaneous closure of PFO was performed in 15 patients. The used closure device was Occlutech Figulla® PFO Occluder (Occlutech GmbH, Jena, Germany). After implantation, all patients were treated with aspirin 100-325 mg/day for a year and ticlopidine 250-500 mg/day or clopidogrel 75-150 mg/day for the first six months. The follow-up was composed by a Holter electrocardiography at one week from the device implantation and by examinations made at 1, 3, 6 and 12 months after the procedure.

Results - The device implantation was successfully performed in 15 patients (100% procedural success). No complications were recorded during the procedure. The study with cTCD reported a closing rate of 100%. Four out of 15 patients, who complained of recurrent episodes of migraine with aura, reported after treatment a significant benefit of the state of health, through a drastic reduction of migraine events and their severity. The QoL standard questionnaire SF-36 (V1), administered before and after treatment, reported a procedure positive effect on quality of life, especially on the psychological profile. After the execution of closure procedure no cerebrovascular events (stroke or TIA) have occurred in treated patients until now (0% of recurrent ischemic events).

Conclusions - Also our experience of PFO percutaneous closure describes the procedure as feasible, safe and effective. It also shows a high rate of procedural success, the absence of significant adverse events, and an extremely high rate of complete closure of this interatrial septal defect.

Key words: patent foramen ovale; cryptogenic stroke; percutaneous closure

Il forame ovale pervio (FOP) consiste in un tunnel virtuale interatriale che, in particolari condizioni emodinamiche, può consentire un'anomala comunicazione tra atrio destro e atrio sinistro e il passaggio di eventuali emboli dalla circolazione venosa a quella arteriosa. Il FOP è stato associato a diversi quadri clinici quali l'embolia paradossa, con il conseguente rischio d'infarto cerebrale¹⁻³ e l'emicrania con aura⁴. La gestione terapeutica del FOP e la prevenzione di eventuali recidive ischemiche cerebrali sono questioni ancora irrisolte e dibattute.

MATERIALI E METODI

Nel periodo compreso tra luglio 2009 e agosto 2011, presso il nostro centro è stata eseguita la procedura di chiusura percutanea del FOP in 15 pazienti.

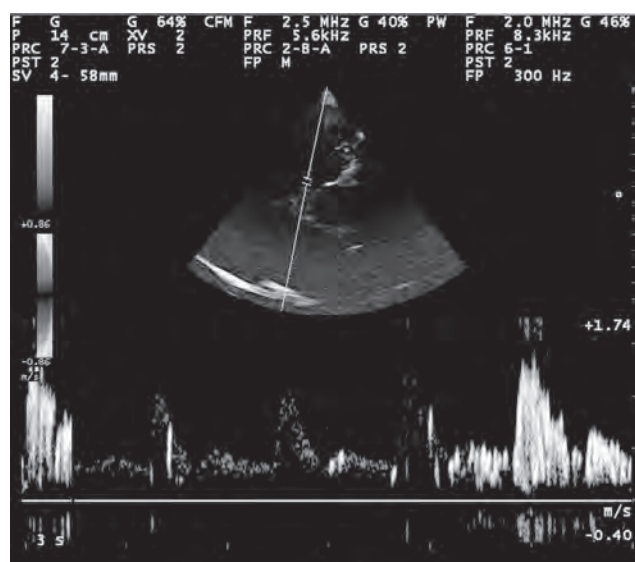


Figura 1 - Per porre la diagnosi di shunt destro sinistro è stato eseguito, in prima istanza, un doppler transcranico con contrasto cTCD.

La popolazione trattata è composta da 8 pazienti di sesso femminile e 7 pazienti di sesso maschile. L'età varia da un minimo di 23 a un massimo di 60 anni. La popolazione può essere ulteriormente suddivisa in tre categorie con 3 pazienti di età minore o uguale a 30 anni (20%), 4 pazienti di età compresa tra 30 e 50 anni (27%) e 8 pazienti di età maggiore a 50 anni (53%). I pazienti trattati sono stati selezionati in una popolazione di 49 soggetti con sospetto FOP, giunti alla nostra osservazione a causa di fenomeni ischemici cerebrovascolari o perché affetti da attacchi ricorrenti e invalidanti di emicrania con aura. La diagnosi di *shunt* destro sinistro è stata eseguita, in prima istanza, mediante doppler transcranico con contrasto (cTCD, figura 1), quest'ultimo rappresentato da soluzione fisiologica agitata (9 ml di soluzione fisiologica e 1 ml d'aria). L'ecocardiografia transtoracica (TTE, figura 2), eseguita in basale e durante la manovra di Valsalva, ha accertato la provenienza intracardiaca dei segnali microembolici riscontrati al cTCD, e ha consentito inoltre di studiare le caratteristiche del setto interatriale, evidenziandone un eventuale assottigliamento o la presenza di un aneurisma (ASI). Le caratteristiche anatomiche e funzionali del FOP sono state, in seguito, meglio precisate mediante TEE con contrasto, utile anche nella scelta dell'eventuale dispositivo di chiusura e delle dimensioni più adeguate. Inoltre, tutti i pazienti sono stati sottoposti a uno *screening* trombofilico, mediante analisi mutazionale dei geni per la trombofilia genetica (Fattore V G1691A; Fattore II G20210A), comportanti uno stato d'ipercoagulabilità.

I pazienti, in cui si è accertata la presenza di un anomalo *shunt* intracardiaco, sono stati sottoposti a RMN encefalo con mezzo di contrasto per la ricerca di eventuali focolai ischemici cerebrali. Inoltre, molti dei pazienti studiati presentavano all'anamnesi episodi clinici pregressi e spesso multipli, classificabili come potenziali TIA. Nei pazienti risultati positivi all'*imaging*

per lesioni ischemiche pregresse sono state escluse eventuali cause note di ictus ischemico, giungendo alla diagnosi di ictus criptogenetico. Il trattamento percutaneo è stato pertanto riservato a 15 pazienti, portatori di un FOP e di lesioni in *imaging*, classificabili come possibili episodi di ictus criptogenetico.

PROCEDURA D'IMPIANTO

È stato impiegato il dispositivo di chiusura Occlutech Figulla® PFO Occluder (Occlutech GmbH, Jena, Germania). I pazienti sono stati ricoverati il giorno precedente alla procedura per ulteriori accertamenti e, in genere, dimessi il giorno successivo. I pazienti con età superiore a 50 anni e con fattori di rischio cardiovascolari sono stati sottoposti a coronarografia diagnostica, prima dell'intervento.

La procedura d'impianto è stata eseguita con anestesia locale in sede di puntura, associata a blanda sedazione. L'impianto è stato seguito con guida fluoroscopica ed ecocardiografica, transesofagea (TEE) o intracardiaca (ICE). È stata inoltre eseguita una profilassi antibiotica a base di cefalosporine nel periodo peri-procedurale, seguita poi da una raccomandazione per la profilassi contro l'endocardite per 2-6 mesi. È stato realizzato altresì un cateterismo venoso femorale. Dopo somministrazione di eparina sistemica (100 IU kg/peso), il FOP è stato sondato con un catetere multiuso. Il dispositivo di chiusura Figulla è stato introdotto attraverso un catetere guida Mullins e collocato all'interno del FOP sotto guida fluoroscopica. Il dispositivo è stato liberato dal cavo introduttore, solo dopo aver avuto garanzia di un suo corretto posizionamento, a cavallo del setto interatriale, mediante esame fluoroscopico, documentando inoltre la presenza di un eventuale *shunt* residuo. In seguito, è stato rimosso anche il catetere guida Mullins e l'emostasi è stata assicurata tramite manovra di compressione manuale a livello del sito femorale di accesso.

Prima della dimissione ospedaliera la posizione stabile e corretta del dispositivo è stata documentata da TTE. Dopo l'impianto, tutti i pazienti sono stati trattati con acido acetilsalicilico 100-325 mg/die per



Figura 2 - L'ecocardiografia transtoracica (TTE), eseguita in base e durante la manovra di Valsalva, ha accertato la provenienza intracardiaca dei segnali microembolici riscontrati al cTCD.

un anno e ticlopidina 250-500 mg/die o clopidogrel 75-150 mg/die per i primi sei mesi.

FOLLOW-UP

Il *follow-up* ha previsto controlli programmati a distanza di un mese, 3, 6 e 12 mesi dalla procedura. In particolare, a un mese e a tre mesi è stata ripetuta la valutazione con TTE, a 6 mesi è stata accertata l'assenza di uno *shunt* residuo mediante cTCD e, infine, a 12 mesi il quadro ecocardiografico è stato rivalutato tramite TTE. A una settimana dall'applicazione del dispositivo i pazienti sono stati sottoposti a elettrocardiografia dinamica secondo Holter, con monitoraggio di 24h.

Dei 15 pazienti trattati, 8 hanno completato il *follow-up* previsto di 12 mesi, 4 sono giunti alla valutazione semestrale, 2 a quella trimestrale e un paziente è stato rivalutato a distanza di un mese dal trattamento. Ai pazienti è stato richiesto di compilare, prima e dopo la procedura di chiusura, il questionario sulla qualità della vita SF-36 (V1) standard; test generico indagante il benessere psicofisico del soggetto.

RISULTATI

La procedura è stata eseguita con successo sui 15 pazienti trattati (100% di successo procedurale). Non è stata registrata alcuna complicanza durante il suo svolgimento. Nel periodo immediatamente successivo alla procedura, tra gli eventi avversi, è stato segnalato un caso di ematoma in sede di puntura femorale. La valutazione del ritmo cardiaco non ha registrato anomalie significative del ritmo, se non sporadici battiti ectopici sopraventricolari in 4 dei 15 pazienti sottoposti a impianto (27%). È stata esclusa la presenza di fibrillazione atriale (FA) in tutti i pazienti trattati, nonostante l'incremento di FA riscontrato dal recente studio CLOSURE I⁵. Le valutazioni con TTE, effettuate a un mese e a 3 mesi dall'impianto, sono state tutte favorevoli, testimoniando il corretto posizionamento del dispositivo. Inoltre, è stata esclusa in tutti i pazienti sia la comparsa d'insufficienza aortica di nuova insorgenza, sia l'aggravamento di forme già esistenti. Pertanto l'impianto del dispositivo non ha in alcun modo interferito con la funzionalità del complesso valvolare aortico.

In 13 dei 15 pazienti trattati si è ottenuta immediatamente una chiusura completa del setto interatriale, con il solo impianto del dispositivo (87%). In uno dei pazienti, in cui inizialmente residuava un minimo *shunt*, si è raggiunta una chiusura completa nei mesi successivi. Nel caso del secondo paziente, trattato recentemente, attendiamo la rivalutazione semestrale con cTCD. Lo studio con cTCD ha fornito pertanto ottimi risultati, segnalando un tasso di chiusura del 100%, nei pazienti che hanno raggiunto tale fase del *follow-up*. Uno *shunt* residuo, infatti, non è di eccezionale riscontro immediatamente dopo l'impianto, tuttavia la successiva endotelizzazione, nei mesi seguenti, migliora generalmente il grado di chiusura. Inoltre, i 4 pazienti trattati che lamentavano episodi ricorrenti di emicrania con aura, hanno dichiarato, in seguito al trattamento, un notevole beneficio nello stato di salute, causato da una rilevante riduzione delle ricorrenze emicraniche e della loro severità.

Il questionario QoL SF-36 (V1) standard, somministrato prima e dopo il trattamento, ha segnalato un

effetto positivo della procedura sulla qualità della vita, in particolar modo sotto il profilo psicologico.

Infine, a oggi, in nessuno dei pazienti sottoposti a impianto si è verificato alcun evento cerebrovascolare (ictus o TIA) dall'esecuzione della procedura di chiusura (0% di recidive ischemiche).

DISCUSSIONE

Il trattamento percutaneo di chiusura rappresenta nei pazienti con ictus criptogenetico e FOP una possibile ed efficace alternativa alla sola terapia medica antiaggregante o anticoagulante condotta per tutta la vita. Nel nostro centro, l'esecuzione della tecnica percutanea è stata intrapresa piuttosto di recente, ciò nonostante i nostri risultati appaiono incoraggianti.

Il nostro gruppo di 15 pazienti sottoposti a impianto è il frutto di un iter diagnostico di esclusione, a tappe multiple, utilizzando come principale indicazione al trattamento percutaneo del FOP la presenza di lesioni cerebrali di natura ischemica e rinviando i pazienti con FOP e sola emicrania con aura alla terapia medica. Nelle linee guida AHA/ASA del 2006⁶ per la prevenzione dell'ictus, i dati disponibili sono stati ritenuti insufficienti per porre una raccomandazione alla chiusura del FOP in pazienti con un primo ictus. La chiusura del FOP è stata considerata una scelta ragionevole in pazienti con eventi ricorrenti, nonostante terapia medica. Secondo le linee guida italiane SPREAD (*Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion*) del 2007, nei pazienti con ictus ischemico/TIA e forame ovale pervio, esenti da trombosi venose profonde e al primo evento tromboembolico è indicato il trattamento con ASA. Viceversa, sulla base del rapporto rischi/benefici, è indicato scegliere tra terapia medica e chiusura percutanea nei casi di ictus/TIA e FOP associato ad ASI e primo evento ischemico; FOP isolato e TVP o diatesi trombofila; o FOP isolato, con *shunt* di grosse dimensioni, ed eventi ischemici multipli. Nei casi di ictus o TIA e FOP associato ad ASI al primo evento ma con TVP o diatesi trombofila e controindicazioni alla TAO, oppure nei casi di FOP con sintomatologia recidivante nonostante TAO,

è indicata la chiusura transcateretere e, in caso di fallimento, la chiusura chirurgica. Infine, secondo le linee guida AHA/ASA del 2009⁷, la terapia ottimale per la prevenzione delle recidive di ictus/TIA nei pazienti con ictus crittogenetico e FOP non è ancora stata definita con certezza, pertanto si incoraggiano i clinici ad arruolare i pazienti nei *trial* randomizzati in corso.

Per ottenere la massima probabilità di successo procedurale, è fondamentale disporre un adeguato supporto ecografico. A riguardo, le prime dieci procedure sono state effettuate con guida ecografica intracardiaca; viceversa, nelle ultime cinque è stato applicato un monitoraggio ecografico transesofageo. L'impiego dell'ecocardiografia intracardiaca (ICE) è risultato certamente superiore rispetto all'ecocardiografia transesofagea, comportando numerosi vantaggi, nonostante produca costi relativamente più elevati. L'ICE, infatti, è tollerata decisamente meglio dal paziente, in genere non necessita di sedazione (spesso richiesta per la valutazione transesofagea), infine non stimola i riflessi faringei del vomito prodotti, al contrario, dalla sonda ecografica posizionata in esofago. Tali riflessi, oltre a rappresentare un importante disagio per il paziente, generano movimenti non controllati, che possono rappresentare un ostacolo e un pericolo durante la delicata manovra d'impianto del dispositivo. Inoltre, la sedazione richiesta spesso dall'ecocardiografia transesofagea priva l'operatore, durante la procedura, della preziosa collaborazione del paziente, che, quando perfettamente cosciente, può eseguire una buona manovra di Valsalva, importante per riconoscere la sede e le caratteristiche del difetto.

I risultati ottenuti dal *follow-up* dei nostri pazienti, risultano incoraggianti, testimoniando il raggiungimento di una chiusura completa, a 6 mesi dall'applicazione del dispositivo, che diventa parte integrante del setto interatriale, e l'assenza di recidive ischemiche cerebrali a partire dal trattamento. La terapia medica di supporto appare fondamentale in particolare nei mesi successivi al trattamento interventistico, durante i quali la chiusura completa del FOP potrebbe non ancora essere raggiunta. A riguardo, la nostra scelta è ricaduta su una doppia antiaggregazione (aspirina

associata a ticlopidina) per i primi 6 mesi, seguita dalla somministrazione della sola aspirina per ulteriori 6 mesi a scopo precauzionale. Inoltre, sebbene l'emigrania con aura non rappresenti un'indicazione alla chiusura percutanea, e nonostante i risultati di MIST I⁸ siano stati sicuramente inferiori rispetto alle attese alimentate da studi non randomizzati, il riscontro di un miglioramento clinico di questa patologia, in termini di frequenza di eventi, e gravità degli stessi, nella sottopopolazione da noi trattata, affetta anche da frequenti episodi emicranici, lascia ben sperare per un sostanziale miglioramento della qualità della vita dei suddetti pazienti.

Infine, anche l'aspetto psicologico non è da sottovalutare. Il miglioramento della prospettiva di vita attesa dal paziente in relazione alla prevenzione secondaria di eventuali recidive ischemiche, mediante un trattamento efficace e definitivo, potrebbe contribuire al miglioramento della qualità di vita di questi soggetti. Quest'ultima riflessione è peraltro confermata dalle risposte fornite dai nostri pazienti alle domande del questionario QoL SF-36 (V1) standard, suggerendo un miglioramento dell'aspetto psicologico e della qualità delle relazioni interpersonali.

CONCLUSIONI

In definitiva, anche la nostra esperienza descrive la chiusura percutanea del FOP come una procedura realizzabile, sicura ed efficace, testimoniando un'elevata frequenza di successi procedurali, l'assenza di eventi avversi significativi, nonché un tasso di chiusura completa del difetto interatriale estremamente elevato. Certamente ulteriori studi sull'argomento e ampie casistiche sono necessari per definire la strategia terapeutica ottimale nei pazienti sintomatici, personalizzandola sulla base dello specifico profilo di rischio. Infatti, come suggerito da diversi studi⁹⁻¹⁰, non tutti i FOP sarebbero associati agli stessi rischi: alcune caratteristiche anatomiche (ASI; Rete di Chiari) potrebbero contribuire a stratificare la probabilità di eventuali recidive ischemiche e a compiere la scelta terapeutica migliore.

Bibliografia

1. Homma S, Di Tullio MR. Patent foramen ovale and stroke. *J Cardiol* 2010 Sep;56(2):134-41
2. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000 Oct 24;55(8):1172-9
3. Fazio G, Ferro G, Barbaro G, Ferrara F, Novo G, Novo S. Patent foramen ovale and thromboembolic complications. *Curr Pharm Des* 2010;16(31):3497-502
4. Wilmshurst P, FRCP, Nightingale S, FRCP. The role of cardiac and pulmonary pathology in migraine: a hypothesis, headache 2006 Mar;46(3):429-34
5. Furlan A J et al. Study design of the CLOSURE I trial. A prospective, multicenter, randomized, controlled trial to evaluate the safety and efficacy of the Starflex septal closure system versus best medical therapy in patients with stroke or transient ischemic attack due to presumed paradoxical embolism through a patent foramen ovale. *Stroke* 2010 Dec;41(12):2872-83
6. Sacco RL, Adams R, Albers G et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006 Feb;37(2):577-617
7. O'Gara PT, Messe SR, Tuzcu EM, Catha G, Ring JC. A call for completion of randomized clinical trials a science percutaneous device closure of patent foramen ovale for secondary stroke. *AHA/ASA/Am Coll Circulation* 2009 May 26;119(20):2743-7
8. Migraine Intervention with Starflex Technology (MIST) Trial. A prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with Starflex Septal Repair Implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation* 2008 Mar 18;117(11):1397-404
9. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345:1740-6
10. Fazio G, Ferro G, Carità P et al. The PFO anatomy evaluation as possible tool to stratify the associated risks and the benefits arising from the closure. *European Journal of Echocardiography* 2010;11:488-91

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Rosaria Linda Trovato
C/Da Palma 148
91011 Alcamo (TP)
Tel.: 393 3143866
E-mail: rosa.trov@libero.it

Rivascolarizzazione coronarica chirurgica in un paziente con disfunzione ventricolare sinistra post-ischemica e miocardio vitale: ruolo delle principali tecniche di *imaging* nel decision making clinico

Coronary Revascularization Surgery in a Patient with Post-Ischemic Left Ventricular Dysfunction and Viable Myocardium: Role of the Main Imaging Techniques in Clinical Decision Making

Antonio Marzano, Santo Dellegrottaglie, Milena Cecere, Antonio Parente,
Laura Casaretti, Elisabetta Pirozzi, Francesca Musella, Susanna Mosca,
Giuseppe Della Ratta, Sirio Conte, Francesco Lo Iudice, Maria Angela Losi,
Maria Prastaro, Pasquale Perrone Filardi

Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Cardiovascolari e Immunologiche, Università Federico II, Napoli

Abstract

La cardiopatia ischemica è una patologia frequentemente associata a malattia aterosclerotica dei grossi vasi epicardici, con un quadro di disfunzione tipicamente segmentale. La funzione ventricolare rappresenta un importante parametro clinico per la valutazione dei pazienti ischemici; essa, infatti, risulta alterata o compromessa nella gran parte dei casi e l'entità di tale disfunzione è utile per stimare la severità della malattia, sviluppare una strategia di intervento adeguato e, conseguentemente, rendere possibile un recupero funzionale. Riportiamo il caso di L.M., 57 anni, affetto da diabete mellito tipo II, cardiomiopatia dilatativa post-ischemica con ridotti indici di funzionalità ventricolare sinistra (Frazione di Eiezione = 38%) e severa insufficienza mitralica, giunto alla nostra osservazione con peggioramento di una sintomatologia dispnoica e anginosa, sebbene in terapia medica massimale, per la quale era stato ricoverato presso l'area funzionale di Cardiologia dell'A.O.U. "Federico II" di Napoli e veniva sottoposto a una valutazione anatomica e funzionale dell'albero coronarico. L'esame coronarografico aveva mostrato una lesione critica al tratto discendente dell'arteria interventricolare anteriore e del primo ramo diagonale marginale. Dopo attenta valutazione del quadro clinico del paziente, s'indirizzava l'iter diagnostico alla ricerca di miocardio vitale al fine di stabilire se un'eventuale procedura di rivascolarizzazione per mezzo di *Coronary artery bypass graft* potesse apportare un miglioramento alla prognosi e ciò si otteneva attraverso tre metodiche: SPECT (*Single photon emission computed tomography*) al ⁹⁹Tc, ecostress alla dobutamina (*Dobutamine stress echocardiography*, DSE) e Risonanza Magnetica Cardiaca con *Late Enhancement* (*Late gadolinium enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance*, LGE-CMR).

L'ecostress alla dobutamina mostrava una risposta bifasica con un miglioramento della cinesi regionale nel tratto medio e basale del setto interventricolare anteriore e del segmento medio della parete anteriore, con un nuovo peggioramento alle alti dosi, a riprova di una riserva contrattile e, dunque, di vitalità. La SPECT con ^{99m}Tc Sestamibi mostrava un difetto fisso di captazione e l'assenza di vitalità dei segmenti medio-basali del setto interventricolare anteriore e medio della parete laterale e la risonanza magnetica cardiaca con *Late Enhancement* permetteva, inoltre, di acquisire informazioni di tipo qualitativo e quantitativo sulla cinesi regionale dei segmenti ventricolari e di osservare la deformazione e i meccanismi di contrazione della parete miocardica. Alla luce dei risultati ottenuti, integrando le informazioni anatomiche (coronarografiche) e funzionali (test d'*imaging* per vitalità), in seguito a consulenza cardiocirurgica, si riteneva opportuna una strategia di rivascolarizzazione chirurgica con contestuale correzione dell'insufficienza mitralica con tecnica di Alfieri ("*Edge to Edge*"). A distanza di sei mesi, il paziente si sottoponeva a un follow-up post-rivascolarizzazione con metodica ecocardiografica (DSE). I risultati consistevano in un miglioramento della cinesi nel segmento medio-basale del setto posteriore con miglioramento di sette punti percentuali sulla FE. Il paziente continua a essere seguito presso i nostri ambulatori di cardiologia con controlli periodici, mirati anche a valutare eventuale *reverse remodeling* ventricolare sinistro con una riduzione volumetrica telediastolica e telesistolica.

Parole chiave: cardiopatia ischemica; funzione ventricolare sinistra; DSE; SPECT; CABG; LGE-CMR

Ischemic heart disease is frequently associated with atherosclerotic disease of epicardial vessels, with a typical segmental dysfunction. Left ventricular function is an important clinical parameter for the evaluation of ischemic patients, in fact, it is altered in most cases and the extent of this dysfunction is useful to estimate the severity of the disease, to develop an appropriate strategy and, consequently, to obtain a functional recovery.

We report the case of L.M., 57 years old, with type II diabetes mellitus, post-ischemic dilated cardiomyopathy with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF= 38%) and severe mitral regurgitation, who came to our observation with dyspnoea and angina, although maximal medical therapy, for which he was admitted to the functional area of Cardiology of "Federico II" University of Naples. The coronary angiography showed a critical stenosis of the left anterior descending artery and of the diagonal branch. After a careful evaluation of the patient's clinical conditions, we addressed the diagnostic procedure to search viable myocardium in order to determine whether a revascularization by coronary artery bypass graft (CABG) could improve the prognosis, through three imaging techniques: ^{99}Tc single photon emission computed tomography (SPECT), dobutamine stress echocardiography (DSE) and Late gadolinium enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance (LGE-CMR).

DSE showed the presence of a contractile reserve and, therefore, of viability in the middle and basal segment of anterior interventricular septum and in the middle segment of the anterior wall. SPECT showed a defect in the uptake of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Sestamibi and lack of viability in the middle and basal segments of anterior interventricular septum and in the middle segment of the anterior wall. LGE-CMR MRI gave qualitative and quantitative information about regional kinesis of ventricular segments and about the mechanisms of contraction of the myocardial wall. Then, the results obtained by integrating anatomical (coronary angiography) and functional (imaging test for viability) information suggested a surgical revascularization strategy with simultaneous correction of mitral regurgitation with Alfieri technique ("Edge to Edge"). After six months, the patient underwent DSE which showed an improvement in the kinesis of mid-basal segment of posterior septum and an increase in LVEF.

Key words: Ischemic heart disease, left ventricular function, Dobutamine Stress Echocardiography (DSE), Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT), Coronary Artery Bypass Graft (CABG), Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance (LGE-CMR)

La cardiopatia ischemica è una patologia frequentemente associata a malattia aterosclerotica dei grossi vasi epicardici, con un quadro di disfunzione tipicamente segmentale. La funzione ventricolare rappresenta un importante parametro clinico per la valutazione dei pazienti ischemici; essa, infatti, risulta alterata o compromessa nella gran parte dei casi e l'entità di tale disfunzione è utile per stimare la severità della malattia, sviluppare una strategia di intervento adeguato e, conseguentemente, rendere possibile un recupero funzionale¹⁻².

Nei pazienti con malattia coronarica un difetto regionale della funzione ventricolare sinistra può essere un fenomeno irreversibile, in presenza di tessuto cicatriziale, o reversibile, in presenza di miocardio vitale stordito o ibernato. Nonostante stordimento e ibernazione differiscano profondamente da un punto di vista fisiopatologico ed evolutivo, essi presentano simili implicazioni prognostiche, che sono tanto maggiori quanto più è compromessa la funzione ventricolare sinistra. Dal momento che la mortalità aumenta in maniera esponenziale per valori di frazione di eiezione <40%³,

la ricerca di miocardio vitale assume importanza critica sia nella stratificazione del rischio sia nella valutazione di un'eventuale strategia ripercussiva.

Riportiamo il caso di un paziente in cui la valutazione di un effettivo beneficio atteso dalla strategia di rivascolarizzazione per mezzo di *coronary artery bypass graft* (CABG) è stata valutata attraverso tre metodiche: SPECT (*single photon emission computed tomography*) al $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ecostress alla dobutamina (*dobutamine stress echocardiography*, DSE) e risonanza magnetica cardiaca con *late enhancement* (*late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance*, LGE-CMR).

CASE REPORT

L. M., 57 anni, diabete mellito tipo II, affetto da cardiomiopatia dilatativa post-ischemica con ridotti indici di funzionalità ventricolare sinistra (frazione di eiezione, FE = 38%) e severa insufficienza mitralica, giungeva alla nostra osservazione con peggioramento

della sintomatologia dispnoica e aumentata frequenza degli episodi anginosi, sebbene in terapia medica massimale⁴. Dopo attenta valutazione del quadro clinico del paziente, s'indirizzava l'iter diagnostico alla ricerca di miocardio vitale al fine di stabilire se un'eventuale procedura di rivascolarizzazione potesse apportare un miglioramento alla prognosi. Il paziente si ricoverava presso l'area funzionale di Cardiologia dell'AOU Federico II di Napoli e veniva sottoposto a una valutazione anatomica e funzionale dell'albero coronarico.

L'esame coronarografico aveva mostrato una lesione critica al tratto discendente dell'arteria interventricolare anteriore e del primo ramo diagonale marginale (figura 1).

Successivamente, si integrava l'informazione anatomica con tecniche di *imaging* per vitalità miocardica. Si sceglieva di utilizzare le seguenti metodiche:

- ecostress alla dobutamina;
- ^{99m}Tc sestamibi spect;
- risonanza magnetica cardiaca con *late enhancement*.

Per l'ecostress alla dobutamina si procedeva all'acquisizione di immagini in basale e, successivamente, all'iniezione di una bassa dose iniziale di 5 µg/kg/min del farmaco, seguiti da 10, 20, 30 e 40 µg/kg/min in step di 3 minuti ciascuno. Il risultato consisteva in una risposta bifasica con un miglioramento della cinesi regionale nel tratto medio e basale del setto interventricolare anteriore e del segmento medio della parete anteriore, con un nuovo peggioramento alle alti dosi, a

riprova di una riserva contrattile e, dunque, di vitalità.

Per la ^{99m}Tc Sestamibi SPECT il protocollo adottato era il *single day* con acquisizione d'immagini dopo stress farmacologico (dipiridamolo 0,70 mcg/kg iniettati in 6 minuti), infusione all'acme del radiotracciante e, dopo 4 ore, acquisizioni di immagini a riposo. Le informazioni ricavate si riassumevano in un difetto fisso di captazione e l'assenza di vitalità dei segmenti medio-basali del setto interventricolare anteriore e medio della parete laterale (figura 2).

La risonanza magnetica cardiaca permetteva, inoltre, di acquisire informazioni di tipo qualitativo e quantitativo sulla cinesi regionale dei segmenti ventricolari e di osservare la deformazione e i meccanismi di contrazione della parete miocardica, con diverse tecniche di acquisizione⁵ (figura 3).

Come mezzo di contrasto si utilizzava il gadolinio, molecola più adatta per questa finalità, in quanto dotata di affinità per i tessuti ricchi di calcio⁶.

I risultati delle tre metodiche in termini di segmenti ipoperfusi, ma vitali, sono riassunti nella figura 4. Alla luce dei risultati ottenuti, integrando le informazioni anatomiche (coronarografiche) e funzionali (test di *imaging* per vitalità), in seguito a consulenza cardiocirurgica, si riteneva opportuna una strategia di rivascolarizzazione chirurgica con contestuale correzione dell'insufficienza mitralica con tecnica di Alfieri (*edge to edge*). A distanza di sei mesi, il paziente si sottoponeva a un *follow-up* post-rivascolarizzazione con metodica ecocardiografica (DSE). I risultati consistevano in un

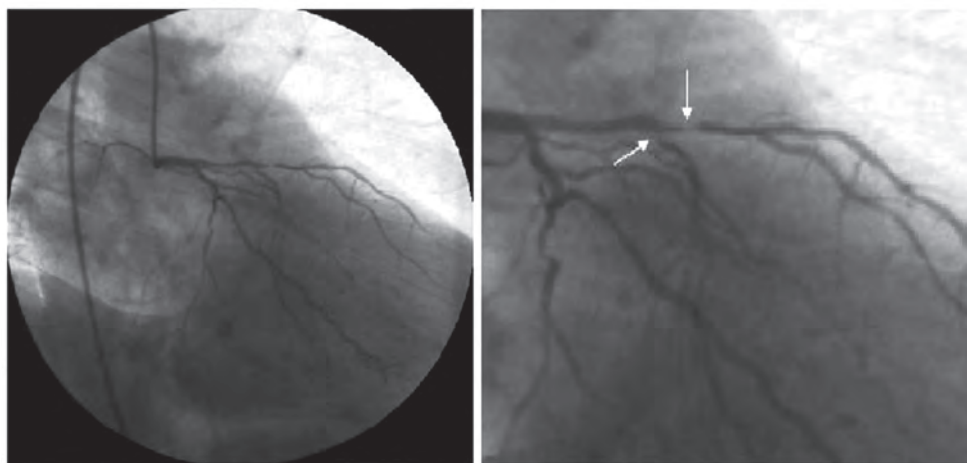


Figura 1 - La figura mostra una lesione critica al tratto discendente dell'arteria interventricolare anteriore e del primo ramo diagonale marginale all'esame coronarografico.

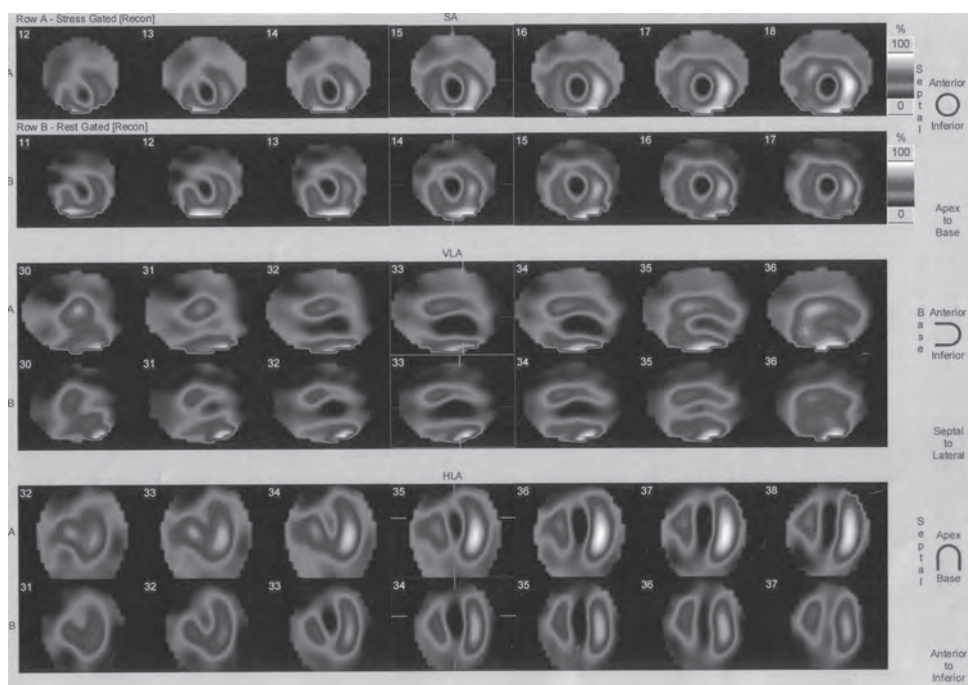


Figura 2 - La figura mostra un difetto fisso di captazione e l'assenza di vitalità dei segmenti medio-basali del setto interventricolare anteriore e medio della parete laterale alla SPECT.

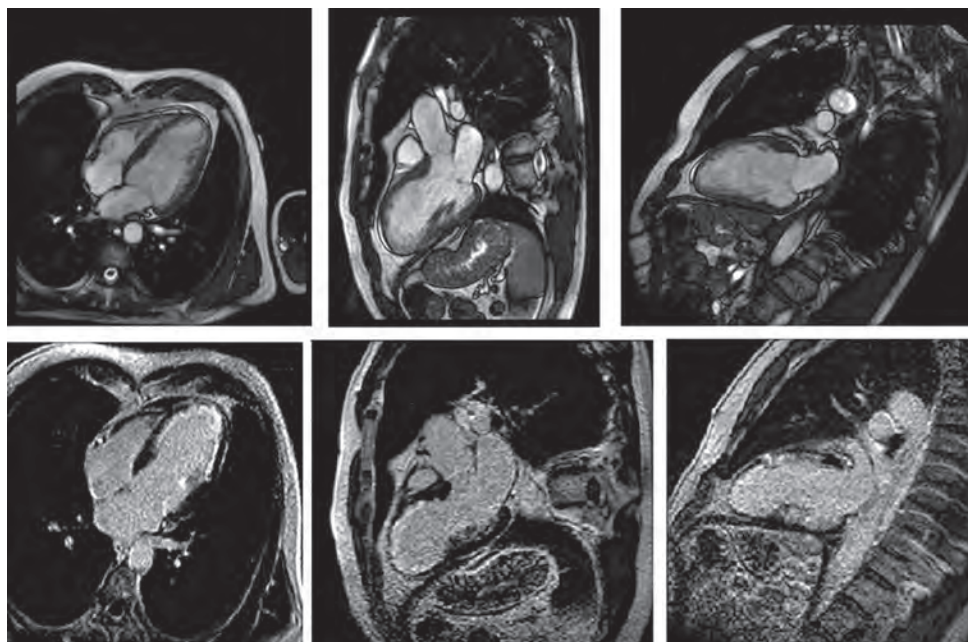


Figura 3 - La figura mostra l'estensione dell'enhancement transmurale del gadolinio a livello dei segmenti medio-basali del setto interventricolare anteriore e medio della parete laterale alla LGE-CMR.

miglioramento della cinesi nel segmento medio-basale del setto posteriore con miglioramento di sette punti percentuali sulla FE (figura 5). Il paziente continua a essere seguito presso i nostri ambulatori di cardio-

logia con controlli periodici, mirati anche a valutare eventuale *reverse remodeling* ventricolare sinistro con una riduzione volumetrica telediastolica e telesistolica, risultate correlate con la sopravvivenza³.



Figura 4 - La figura riassume i risultati di SPECT (a), DSE (b) e LGE-CMR (c) per vitalità miocardica.

Figura 5 - La figura mostra la griglia del Wall motion score index (WMSI) del paziente alla DSE dopo rivascolarizzazione coronarica, con miglioramento della cineti nei segmenti interessati.

Basale							Basse Dosi						
Setto			Parete				Setto			Parete			
	Ant	Post	Ant	PM	PL	Lat		Ant	Post	Ant	PM	PL	Lat
Basale	1	1	1	1	1	1	Basale	1	1	1	1	1	1
Medio	3	2	3	3	1	1	Medio	3	2	2	2	2	1
Apice	3		3	3	3		Apice	3		3	3	3	
WMSI	1,94						WMSI	1,88					
P.A. (mmHg)		120	80	F.C. (bpm)		88	P.A. (mmHg)		140	80	F.C. (bpm)		97

DISCUSSIONE

Il caso clinico si presta ad alcune considerazioni importanti. In prima analisi, il miglioramento funzionale cardiaco regionale e globale correla con la prognosi del paziente e l'individuazione di miocardio vitale spesso condiziona il *decision making* del cardiologo, orientandolo verso una strategia conservativa (in caso di non vitalità) o una strategia ripercussiva (in caso di vitalità)⁷. Le metodiche analizzate forniscono informazioni pressoché sovrapponibili nel riconoscimento della vitalità miocardica. Sebbene ci aspettassimo una maggiore sensibilità dalla SPECT rispetto alla DSE⁸, la metodica nucleare ha mostrato un'assenza di vitalità che la LGE-CMR e la metodica ecografica per gli stessi segmenti non hanno confermato.

La ricerca di miocardio vitale, nel nostro caso, si contestualizza in un quadro anatomico-patologico di

remodeling cardiaco con fibrosi e aumentate volumetrie cavitare, che influenzano negativamente la prognosi e l'eventuale ripresa funzionale dopo rivascolarizzazione chirurgica, anche in presenza di miocardio vitale⁹. La nostra esperienza clinica suggerisce che sono da preferirsi la metodica DSE e la LGE-CMR, rispetto alla SPECT, in quanto dotate di maggiore specificità e valore predittivo positivo nella ricerca di miocardio vitale.

La stessa insufficienza mitralica condiziona la strategia interventistica, in quanto contribuisce all'instaurarsi delle alterazioni emodinamiche responsabili di incremento delle pressioni telediastoliche e del volume telesistolico, entrambe variabili inversamente correlate con la sopravvivenza e con la qualità di vita del paziente.

Pertanto, per contribuire a preservare la funzione ventricolare globale è opportuno considerare la correzione dell'insufficienza mitralica.

Tale opportunità trova conforto nell'esperienza di Bolling et al.¹⁰, che suggerisce l'utilità di correggere il difetto valvolare, tentando di conservare l'apparato valvolare nativo con tecniche di riparazione efficaci e mirate.

Un'altra considerazione clinicamente utile è il significato prognostico della vitalità miocardica nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici. È noto che il diabete mellito contribuisca a incrementare il rischio cardiovascolare¹¹⁻¹² anche dopo rivascolarizzazione coronarica¹³⁻¹⁴.

In uno studio di piccole dimensioni la rivascolarizzazione di miocardio vitale ha mostrato di prevenire il rimodellamento ventricolare sia nella popolazione diabetica sia in quella non diabetica¹⁵.

Cortigiani et al.¹⁶, in uno studio su 612 pazienti con cardiomiopatia ischemica, evidenziano che la rivascolarizzazione di miocardio vitale al test DSE ha simili implicazioni prognostiche nei diabetici e nei non diabetici, con una sopravvivenza a 4 anni di *follow-up*, rispettivamente, del 24% e del 22%.

Nei pazienti trattati in maniera conservativa il diabete risulta, invece, essere predittore indipendente di morte¹⁶.

CONCLUSIONI

Il caso clinico presenta un paziente in cui il rimodellamento cardiaco renderebbe meno sensibile la meto- dica nucleare nell'identificazione di miocardio vitale e ibernato, a differenza delle metodiche CMR e DSE, che presentano valori simili di predittività positiva per recupero funzionale dei segmenti cardiaci esaminati.

Il diabete mellito tipo II non costituisce una controindicazione assoluta alla rivascolarizzazione.

Inoltre, la presenza di severa insufficienza mitralica ha posto indicazione alla riparazione dell'apparato valvolare nativo contestualmente alla rivascolarizzazione coronarica.

Bibliografia

1. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, post-ischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982;66:1146-9.

2. Braunwald E, Rutherford D. Reversible ischemic left ventricular dysfunction: evidence for "hibernating" myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:978-85.
3. Volpi A, De Vita C, Franzosi MG et al. Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis. Results of the GISSI-2 data base. *Circulation* 1993;88:416-29.
4. Jessup M, Abraham WT, Casey DE et al. Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009 Apr 14;119(14):1977-2016.
5. Bellenger NG, Francis JM, Davies CL, Coats AJ, Pennell DJ. Establishment and performance of a magnetic resonance of cardiac function. *J Cardiovasc Magn Reson* 2000;2(1):15-22.
6. Gupta A, Lee VS, Chung YC, Babb JS, Simonetti OP. Myocardial infarction: optimization of inversion times at delayed contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2004 Dec;233(3):921-6.
7. Cleland JG, Calvert M, Freemantle N et al. The Heart Failure Revascularisation Trial (HEART). *Eur J Heart Fail* 2011 Feb;13(2):227-33.
8. Baumgartner H, Porenta G, Lau YK et al. Assessment of myocardial viability by dobutamine echocardiography, positron emission tomography and thallium-201 SPECT: correlation with histopathology in explanted hearts. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1701-8.
9. Bax JJ, Schinkel AF, Boersma E et al. Extensive left ventricular remodeling does not allow viable myocardium to improve in left ventricular ejection fraction after revascularization and is associated with worse long-term prognosis. *Circulation* 2004;110(Suppl 1):II18-II22.
10. Bolling SF, Pagani FD, Deeb GM, Bach DS. Intermediate-term outcome of mitral reconstruction in cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998 Feb;115(2):381-6; discussion 387-8.
11. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-8.
12. Haffner SM, Letho S, Ronnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
13. Herlitz J, Wognsen GB, Emanuelsson H et al. Mortality and morbidity in diabetic and nondiabetic patients during a 2-year period after coronary artery bypass grafting. *Diabetes Care* 1996;19:698-703.
14. Carson JL, Scholz PM, Chen AY, Peterson ED, Gold J, Schneider SH. Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:418-23.
15. Rizzello V, Poldermans D, Biagini E et al. Benefits of coronary revascularization in diabetic and non-diabetic patients with ischemic cardiomyopathy: role of myocardial viability. *Eur J Heart Fail* 2006;8:314-20.
16. Cortigiani L, Sicari R, Desideri A, et al. Dobutamine stress echocardiography and the effect of revascularization on outcome in diabetic and non-diabetic patients with chronic ischaemic left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2007 Oct;9(10):1038-43.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Antonio Marzano

Via S. Pansini 5

80131 Napoli

Tel.: 081 7463755

E-mail: marzanoantonio@gmail.com

Ruolo dell'ecocardiografia nella diagnosi di masse cardiache e paracardiache: presentazione di un caso clinico

The Role of Echocardiography as a Diagnostic Tool for Intracardiac and Extracardiac Masses: a Clinical Case Presentation

Federica del Giudice¹, Claudio Reverberi^{1,2}, Filippo Pigazzani¹

¹*Scuola di specializzazione di Cardiocirurgia e Cardiologia, Parma*

²*Professore a c. Scuola di Specializzazione di Cardiocirurgia e Cardiologia di Parma, Responsabile Struttura Semplice Dipartimentale, Coordinamento Attività Specialistiche Cardiologiche Ambulatoriali, Dipartimento Cardio-Nefro-Polmonare, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma*

Abstract

L'ecocardiografia costituisce una metodica diagnostica di riferimento non solo per una rapida identificazione delle masse tumorali cardiache ma può talora essere utilizzata come prima metodica nella valutazione di masse paracardiache in quanto qualsiasi massa situata all'interno del mediastino assume stretti rapporti con il cuore. Il caso clinico presentato descrive un esempio di iter diagnostico in caso di linfoma mediastinico paracardiaco. Esso dimostra come l'ecografia cardiaca sia uno strumento di riferimento nell'iniziale inquadramento clinico della malattia non solo per la sua diffusa disponibilità, il basso costo e portabilità, ma anche per il fatto che permette di aggiungere fondamentali informazioni di natura funzionale. Essa presenta comunque dei limiti; risulta, infatti, ancora insufficiente nella valutazione delle masse situate nel mediastino e nelle strutture paracardiache dove l'utilizzo della RMN si rivela fondamentale e rappresenta il *gold standard* per la valutazione delle stesse.

Parole chiave: ecocardiografia; masse paracardiache; RMN; diagnosi

Echocardiography is the most useful diagnostic tool for intracardiac masses but also it is considered an invaluable tool for the evaluation of extracardiac masses. It is a non-invasive, safe, relatively inexpensive and sensitive technique that can be used to establish baseline systolic function but it presents some limits related to the evaluation of juxta cardiac masses. Certain extracardiac tumors may affect the heart and be noted by echocardiography but the MRI is now recognized as the reference non-invasive imaging technique for assessment and characterization of suspect cardiac or juxta-cardiac masses. In this article we discuss the role of echocardiography in the diagnosis of a juxta-cardiac lymphoma.

Key words: echocardiography; extracardiac masses; MRI; diagnosis

In ambito ecocardiografico, si parla di massa quando in corso d'esame si visualizza un accumulo in sede anomala di echi densi. Le masse ecocardiografiche possono dipendere da artefatti tecnici o da strutture anomale, ma talora corrispondono a lesioni cardiache effettive quali trombi, vegetazioni e tumori (tabella 1). L'ecografia cardiaca non solo si rivela utile nello studio di masse intracardiache ma può talora essere utilizzata come prima metodica nella valutazione di masse paracardiache (tabella

2). Qualsiasi massa situata all'interno del mediastino, difatti, assume stretti rapporti con il cuore. Le masse paracardiache, inoltre, spesso richiedono una valutazione da parte del cardiologo per diversi motivi: producono segni (clinici e/o strumentali) e sintomi che simulano una malattia cardiovascolare; interferiscono con la normale funzionalità cardiaca; sono scambiate per masse intracardiache; e talora, in fase di stadiazione della neoplasia, per stabilire se ci sia, o meno, infiltrazione delle strutture cardiache.

Tabella 1 - Formazioni intracavitarie

Fisiologiche	Valvola di Eustachio/Tebesio Rete di Chiari Bande muscolari, muscoli pettinati Plicature pericardiche
False masse	Noduli sclerotici Falsi tendini Cateteri, materiale chirurgico Aneurisma setto interatriale/membranoso Valvole <i>floppy</i> Lipomatosi setto interatriale
Patologiche	Cisti Trombi Vegetazioni Tumori Corpi estranei

Tabella 2 - Masse paracardiache

Iperplasia/ dislocazione di organi	Timo Tiroide Ernie di origine addominale
Tumori	Linfomi Tumori polmonari Timomi, tumori neuroendocrini Tumori delle parti molli Disgerminomi, tumori neurogeni Tumori della tiroide Paragangliomi Metastasi mediastiniche
Altre masse o pseudomasse	Cisti o pseudo cisti Pseudo aneurismi Ematomi, raccolte purulente

L'esame ecocardiografico è considerato dunque metodica elettiva per una prima valutazione delle masse cardiache e paracardiache nonostante la TC e, ancor più, la RMN, costituiscano le metodiche diagnostiche di riferimento per una più corretta caratterizzazione delle stesse.

In questo lavoro presentiamo il caso di una paziente, donna caucasica di 28 anni, con riscontro occasionale di massa paracardiaca.



Figura 1 - Radiografia standard del torace: si evidenzia l'allargamento del profilo mediastinico superiore in assenza di addensamenti parenchimali e di versamento pleurico.

CASO CLINICO

È giunta alla nostra osservazione una donna di 28 anni di razza caucasica con storia clinica contrassegnata da tosse secca, stizzosa, persistente da alcuni mesi. All'esame obiettivo la paziente si presentava in buone condizioni generali con obiettività sia toracica sia cardiaca del tutto negativa, toni cardiaci validi e ritmici, assenza di soffi e polsi (carotideo e radiale) del tutto normali. L'addome risultava trattabile, con peristalsi conservata, non dolente alla palpazione, senza evidenza di masse addominali.

La radiografia standard del torace, effettuata all'ingresso della paziente in reparto, evidenziava l'allargamento del profilo mediastinico superiore in assenza di addensamenti parenchimali e di versamento pleurico (figura 1). Sulla base di ciò, la paziente è stata sottoposta a ecografia dei tessuti molli, la quale ha rilevato la presenza di piccoli linfonodi di aspetto reattivo e dimensioni massime di circa 6-7 millimetri a livello delle stazioni di secondo livello specie a sinistra, nonché l'assenza di lesioni nodulari a carico della tiroide che appariva in sede e di dimensioni regolari. L'esame, completato con scansioni parasternali, confermava la presenza a livello del mediastino antero-superiore di sinistra, tra sterno e cuore, di una voluminosa massa ipoecogena che presentava diametro di circa 105 mm x 68 mm, a contorni policiclici ma netti, omogenea, che

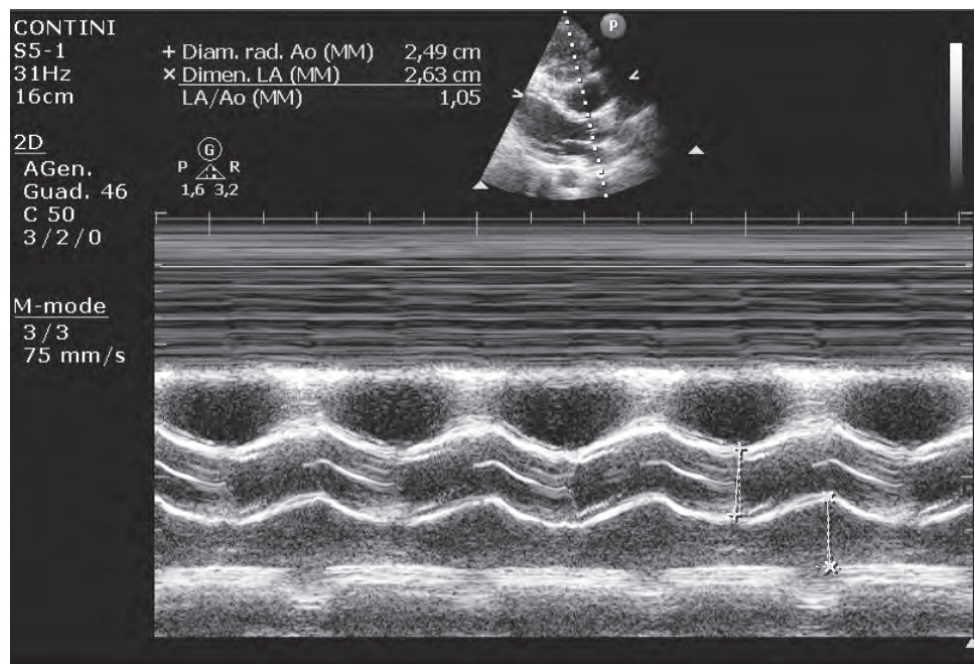


Figura 2 - Indagine ecocardiografica transtoracica M-MODE: Si evidenzia la presenza di una massa, verosimilmente extrapericardica, disomogenea, che impronta ab extrinseco il tratto di efflusso del ventricolo destro e risulta visibile anche in sede posterolaterale del ventricolo sinistro.

in prima ipotesi appariva compatibile con una diagnosi di linfoma. La successiva indagine ecocardiografica mostrava un ventricolo sinistro normale per volumi, spessori e cinesi parietale, con funzione sistolica globale conservata. Il ventricolo destro appariva non dilatato, normocinetico. Gli apparati valvolari risultavano normoconformati, privi di flussi patologici. Si segnalava collateralmente la presenza di una massa, verosimilmente extrapericardica, disomogenea, che improntava *ab extrinseco* il tratto di efflusso del ventricolo destro e risultava visibile anche in sede posterolaterale del ventricolo sinistro. Non è stato possibile, però, delimitarne con certezza i confini e le dimensioni (figura 2). Sulla base dei risultati ottenuti si è reso necessario l'approfondimento diagnostico mediante esame biotico, il quale poneva diagnosi definitiva di linfoma non Hodgkin. La paziente è stata quindi affidata alle cure oncologiche del caso.

DISCUSSIONE

Prima dell'avvento dell'ecografia, la diagnosi di massa cardiaca o paracardiaca era fatta esclusivamente

post mortem, impedendo qualsiasi possibilità d'intervento terapeutico. A partire dagli anni Settanta, grazie all'introduzione nella pratica clinica dell'ecocardiografia bidimensionale, è stato possibile non solo stabilire con sufficiente accuratezza la presenza di masse cardiache ed extracardiache, ma anche valutarne l'estensione spaziale, la forma, le dimensioni, la mobilità e i rapporti strutturali che le caratterizzano¹. Come già affermato in precedenza, l'ecografia cardiaca non solo si rivela utile nello studio di masse intracardiache ma può talora essere utilizzata come prima metodica nella valutazione di masse paracardiache. Qualsiasi massa situata all'interno del mediastino, difatti, assume stretti rapporti con il cuore. In riferimento alle masse intracardiache, essa mostra una sensibilità diagnostica del 93% per la transtoracica e del 97% per la transesofagea². Difatti, nonostante l'ecocardiografia transtoracica sia certamente utile per la valutazione iniziale delle masse cardiache, spesso si rende necessario lo studio transesofageo per una più corretta e completa comprensione del quadro clinico, specialmente nel caso in cui si tratti di masse interatriali, delle appendici atriali, di masse aderenti al piano valvolare o di piccole dimensioni non rilevabili all'indagine standard transtoracica³.

Anche per le masse paracardiache, l'approccio transesofageo è nettamente superiore in termini di fattibilità e qualità d'immagine. L'ecocardiografia costituisce quindi una metodica diagnostica di riferimento per una rapida identificazione delle masse tumorali cardiache ed extracardiache che, spesso, si manifestano con segni e sintomi del tutto aspecifici, mascherando quelli di altre più comuni malattie cardiovascolari e sistemiche e presentando problemi non trascurabili di diagnosi differenziale. Secondo le più recenti linee guida, l'ecocardiografia è uno strumento valido non solo per la valutazione di pazienti con segni e sintomi clinici suggestivi di massa cardiaca o per la valutazione di pazienti con patologie cardiache che predispongono la formazione di una massa, ma essa risulta altresì utile nel *follow-up* dopo rimozione chirurgica di masse frequentemente recidivanti, nella stadiazione di una neoplasia maligna mediastinica nonché nella dimostrazione di un'eventuale tossicità cardiaca della chemio e/o radioterapia che ne consegue. L'esame a ultrasuoni può essere inoltre indicato in alternativa ad altre tecniche di *imaging* (TAC e RMN) qualora le condizioni cliniche del paziente o problemi tecnici non ne consentano l'esecuzione.

Il caso clinico presentato descrive un esempio di iter diagnostico in caso di linfoma mediastinico paracardiaco. Esso dimostra come l'ecografia cardiaca sia uno strumento di riferimento nell'iniziale inquadramento clinico della malattia ma presenti comunque dei limiti, non solo legati al fatto che le masse ecocardiografiche possono dipendere da artefatti tecnici o dalla presenza di strutture anomale. Essa risulta, infatti, ancora insufficiente nella valutazione delle masse situate nel mediastino e nelle strutture paracardiache. L'utilizzo della RMN, in questo caso, è fondamentale e rappresenta il *gold standard* per la valutazione di tali masse. Inoltre, se l'ecografia cardiaca è considerata la metodica di *imaging* di riferimento per l'identificazione della presenza di masse cardiache ed extracardiache, la RMN è uno strumento diagnostico indispensabile per la caratterizzazione delle stesse.

Ciononostante l'ecocardiografia rimane la prima metodica d'esame per la valutazione di masse cardiache ed extracardiache non solo per la sua diffusa disponibilità, il basso costo e la portabilità, ma anche per il fatto che per-

mette di aggiungere fondamentali informazioni di natura funzionale⁴. L'emergere di tecnologie ecocardiografiche innovative, quali l'*imaging* tridimensionale e l'ecocardiografia con contrasto, ha consentito all'ecocardiografia di mantenere un ruolo predominante in cardiologia.

Bibliografia

1. Reyen K. Frequency of primary tumors of the heart. *Am J Cardiol* 1996;77:107
2. Lam KY, Dickens P, Chan ACL. Tumors of the heart: a 20-year experience with review of 12,485 consecutive autopsies. *Arch Pathol Med* 1993;117:1027-31
3. Roberts WC. Primary and secondary neoplasms of the heart. *Am J Cardiol* 1997;80:671-82
4. Grebene ML, Rosado de Christenson ML, Burke AP et al. Primary cardiac and pericardial neoplasms: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2000;20:1073-103.
5. Okby NT, Travis WD. Liposarcoma of pleural cavity: clinical and pathologic features of four cases with a review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124(5):699-703
6. Errichetti A, Weyman AE. Cardiac tumors and masses. In: Weyman AE, editor. *Principles and Practice of Echocardiography*. Philadelphia, PA: Lea and Febiger 1994;1135-77
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;18:849-60
9. Peters PJ, BA, RDCS, FASE, Reinhardt S, MID. The Echocardiographic evaluation of intracardiac masses: a review. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:230-40
10. Randhawa K, MBBS, MRCS, Ganeshan A, MRCP, FRCR, Hoey E, TD, MRCP, FRCR. Magnetic resonance imaging of cardiac tumors: part 2, malignant tumors and tumor-like conditions. *Curr Probl Diagn Radiol* 2011;40:169-79
11. Reikhelkar JK, Steingart RM, Chen CL. Role of echocardiography in cancer care. *Herz* 2011;36:333-339
12. Auger D, Pressacco J, Marcotte F, Tremblay A, Dore A, Ducharme A. Cardiac masses: an integrative approach using echocardiography and other imaging modalities. *Heart* 2011;97:1101-09
13. Wa SL, Sampson C, Liu Y. Cardiac and Paracardiac Masses: Complementary role of echocardiography and magnetic resonance imaging. *Echocardiography* 1998;15:139-146

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Claudio Reverberi

Dipartimento Cardio-Nefro-Polmonare

Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma

Via Gramsci 14

43126 Parma

Tel.: 0521 704216

E-mail: creverberi@ao.pr.it

Pietro Maria Catalani, esperto giudice e con decennale esperienza in tema di responsabilità medica, già molte volte coinvolto in congressi e convegni sul tema, pone l'accento sul ruolo del rischio professionale, inteso come "...eventualità che il medico, nel corso della sua attività, arrechi un danno al paziente". Sotto questo aspetto accenna al contratto assicurativo con le Compagnie di assicurazioni, valorizzando la necessità, nell'attività del medico, di pervenire a una legittimazione di linee guida, quantomeno amministrative, riconosciute dal Giudicante in caso di realizzazione del danno. Il lavoro prende lo spunto dalla recente sentenza della Suprema Corte di Cassazione 8254/2011 e rappresenta una riflessione sul ruolo penale del rischio clinico, ancorché si sia realizzato un danno alla persona.

Salvatore Cocuzza

Rilevanza penale del rischio professionale del medico

Pietro Maria Catalani

*Sostituto Procuratore Generale
presso la Corte di Appello di Roma*

Per rischio professionale del medico s'intende l'eventualità che questi, nel corso della sua attività, arrechi un danno al paziente.

Il danno può determinarsi in seguito a un errore individuale del medico o collettivo di un'équipe di medici e tecnici o di carenze strutturali e organizzative delle istituzioni in cui si opera, seguendo uno schema sempre più ampio di responsabilità.

Nel nostro ordinamento l'attività medica è giuridicamente autorizzata perché socialmente utile anche se rischiosa per sua natura (Cassazione costante e, per la prima volta, sezione IV, sentenza 11007 del 3 novembre 1994), (il fondamento normativo più alto in materia si rinviene nell'art. 32 della Costituzione che annovera la salute fra i beni di primario rango costituzionale).

Il concetto di rischio professionale richiama quello di responsabilità, ma non coincide con esso, pur avendo alcuni elementi in comune, quali l'errore che fonda la colpa, il nesso causale e l'evento dannoso.

Nella responsabilità, tuttavia, si pone l'accento sul danno ormai causato, mentre nel rischio sull'eventualità dello stesso. Si tratta, quindi, per l'interprete, di un giudizio *post factum* – e, pertanto, necessariamente deterministico – nel primo caso, *ante factum* – dunque,

prognostico ed eminentemente probabilistico – nel caso del rischio.

Il naturale rischio insito nell'attività medica, sotto il profilo giuridico, rileva principalmente per il fatto che si iscrive all'interno di un contratto di prestazione d'opera intellettuale (articolo 2236, Codice civile), dove il riferimento all'intellettualità è dato dallo studio universitario necessario per conseguire laurea, specializzazione e abilitazione professionale, piuttosto che dalla prestazione in sé; questa, infatti, può essere anche soltanto frutto di esecuzione tecnica o di vero e proprio lavoro manuale.

Sebbene il rischio assuma rilevanza all'interno di un contratto, questo rimane, tuttavia, a prestazioni corrispettive, senza che l'alea divenga la causa determinante del negozio, come avviene, invece, per il gioco, la scommessa, l'assicurazione, la rendita vitalizia.

La presenza del rischio ha costituito il campo di maggior interesse economico per le compagnie assicuratrici che si sono poste l'obiettivo del risarcimento dei danni arrecati dai medici nel corso dell'attività sanitaria.

Di qui la genesi civilistica, per ragioni prettamente economiche, del rilievo del rischio professionale

medico e l'originaria relativa estraneità di tale concetto al campo penale. Il diritto penale, in materia, contempla due fattispecie, rispettivamente contro la vita e l'incolumità delle persone, l'omicidio (articolo 589 Codice penale) e le lesioni (articolo 590 Codice penale) colposi. Entrambe le figure integrano i cosiddetti reati di danno, per cui il giudizio dell'interprete va a formarsi successivamente al verificarsi dello stesso, con criteri deterministici e non probabilistici come nella valutazione del rischio.

Dagli studi delle compagnie di assicurazione in merito ai rischi professionali, attraverso l'esame analitico delle cause dei danni e la riflessione probabilistica circa la loro incidenza statistica, sono state elaborate norme generali di prevenzione. Queste norme sono le cosiddette linee guida, alle quali l'operatore si deve attenere affinché, in caso di danno, il paziente possa ottenere il risarcimento. Sono norme di origine contrattuale elaborate per scongiurare eventuali danni e per delimitare l'area di quelli risarcibili; esse hanno, dunque, efficacia cogente, solo fra le parti del contratto, medico e assicurazione, istituzione sanitaria (medici e personale) e assicurazione. Nonostante la loro efficacia limitata alle sole parti del contratto, questo non vuol dire che esse non possano essere recepite in altri campi giuridici, quali l'amministrativo (per esempio, regolamento ospedaliero) e il penale, come causa di esclusione della colpevolezza. Il rango scientifico delle linee guida, frutto di una notevole elaborazione analitico-statistica, merita tale applicazione più ampia.

A esaminarle da vicino, si può constatare come esse siano tese a prevenire le più frequenti cause di danni. A tal fine si è elaborata una tavola delle cause tipiche, che va a coincidere inevitabilmente con quella di cui si può servire anche il medico legale per la valutazione della sussistenza del danno *post factum*. In fondo, la categoria di errori, probabili causa di danni, elaborata *ex ante*, è tanto più completa quanto più va a coincidere con tutte le constatazioni *ex post*.

D'altro canto, in campo amministrativo, l'ampliamento della recezione delle linee guida, come sopra auspicato, ha già cominciato a verificarsi. Infatti, il 5 marzo 2003, il Ministero della Salute ha emanato un Decreto che regola il *risk management* in sanità e, spe-

cificamente, il problema degli errori. Si tratta, dunque, di norme regolamentari che riportano le categorie generali degli errori, le categorie per tipo di errore e alcune categorie specifiche degli stessi.

L'eco di tale decreto non è stata, però, quella che sarebbe dovuta essere. V'è infatti una sorta di resistenza dell'ambiente medico a un'effettiva collaborazione all'elaborazione di linee guida sempre più stringenti e cogenti. Si pensi che in altri ordinamenti, per esempio in Australia, si assicurano forme d'impunità a chi autodenunzi i propri errori, in modo tale che essi siano in futuro prevenibili. Negli ordinamenti di *common law*, come quello australiano, d'altro canto, ci si è avviati alla depenalizzazione dell'attività sanitaria colposa, che diviene rilevante per l'ordinamento solo sotto il profilo civilistico del risarcimento del danno.

Così delineati, per cenni sommari, gli elementi salienti delle linee guida, quali orientamenti di massima su basi statistiche – che assurgono, però, a veri e propri protocolli di azione quando trovano la loro fonte nel regolamento interno di un ospedale o sono richiamati nelle clausole dei contratti di assicurazione – si passa ora a esaminare la loro risonanza in campo penale.

Sul punto, soccorre una prima recente e assai significativa sentenza della Corte di Cassazione (Sezione IV penale, 2 marzo 2011, n. 8524).

La Suprema Corte, infatti, ha annullato una sentenza della Corte d'Appello di Milano che aveva assolto un medico accusato di omicidio colposo in quanto non colpevole per aver egli agito nel rispetto delle linee guida. L'accusa concerneva l'operato di un medico cardiologo che aveva dimesso da un istituto ospedaliero di Busto Arsizio, dopo nove giorni di ricovero, un paziente colpito nove giorni prima da infarto del miocardio con conseguente grave insufficienza respiratoria. Dopo cinque giorni di degenza presso il reparto di terapia intensiva, l'infartuato era stato trasferito in cardiologia, con diagnosi di "edema polmonare, infarto miocardico acuto, con patologie preesistenti quali l'ipertensione arteriosa in soggetto fumatore". Quattro giorni dopo, nella cartella clinica, si registrava che il paziente risultava "asintomatico, con obiettività negativa". Tanto induceva il responsabile del reparto

a dimetterlo, anche in ossequio alle linee guida che, in casi analoghi, prevedevano ricoveri di pochi giorni. Il paziente, a poche ore dal rientro a casa, era colpito da dispnea e tosse e, trasportato dai familiari in ospedale, moriva durante la notte. Dall'anamnesi presente nella cartella risultava che egli era soggetto a rischio coronarico, trattandosi di fumatore, iperteso da tre anni con rifiuto di terapia, affetto da ipercolesterolemia grave, da ipertrigliceridemia e obesità, tutti indicatori di una sindrome dismetabolica.

Nel primo grado di giudizio, dinanzi al giudice dell'udienza preliminare del Tribunale di Busto Arsizio, era stata eseguita una perizia in cui era stato evidenziato come, all'atto della dimissione, il paziente era stabilizzato, che l'ECG mostrava un blocco alla branca sinistra ma era scevro da segni d'instabilità elettrica ventricolare, che era asintomatico da giorni e non mostrava un quadro di scompenso cardiaco, che i *marker* di necrosi si erano stabilizzati. Aggiungeva il perito che il cardiologo aveva agito nel rispetto delle linee guida che prevedono la dimissione del paziente allorché si sia raggiunta la stabilizzazione del quadro clinico. Concludeva il perito che non esistevano indici obiettivamente contrari alla dimissione poiché l'infartuato era in compenso cardiocircolatorio e nulla faceva presagire la complicazione fatale.

In primo grado, nonostante queste conclusioni favorevoli, l'imputato era condannato, sulla scorta del seguente ragionamento. I precetti contenuti nelle linee guida non esauriscono l'ambito degli obblighi di un medico e, pertanto, rispettarli può non essere sufficiente a escludere qualsiasi ipotesi di colpa professionale. Le linee guida hanno valore di indicazioni generali riferibili a un caso astratto, mentre occorre calarsi di volta in volta nel caso concreto e riferirsi a tutte le condizioni dell'ammalato, anche quelle che non sono previste nei protocolli generali. Nella fattispecie di cui si tratta, infatti, le linee guida potevano attagliarsi in generale a un infartuato, ma non a un soggetto così gravemente compromesso, fumatore, iperteso da tre anni con rifiuto di terapia, affetto da obesità, da ipercolesterolemia grave e da ipertrigliceridemia. L'imputato avrebbe, quindi, errato nel ritenersi coperto dalle linee guida senza rendersi conto che, nel caso di

specie, sarebbe stato necessario protrarre il ricovero.

Il Gup poneva, inoltre, a fondamento del giudizio di colpevolezza la severità dell'infarto, con frazione di eiezione residua del 29%, nonché l'elevata mortalità post infartuale di pazienti con esteso infarto al miocardio (nel primo anno). Concludeva il giudice che, se fossero stati presi in considerazione tali allarmanti elementi, il paziente non sarebbe stato dimesso e, all'insorgenza del nuovo scompenso, si sarebbe trovato in ambiente idoneo alle cure tempestive che avrebbero potuto scongiurarne o ritardarne la morte.

Fin d'ora si può rilevare criticamente che la condanna è preceduta da troppi elementi ipotetici, che si sarebbero dovuti risolvere positivamente prima dell'affermazione di responsabilità. La Corte d'Appello di Milano, infatti, investita del caso dall'impugnazione dell'imputato, lo assolveva in quanto le condizioni del paziente, seppur critiche, non erano diverse e più gravi rispetto a quelle di altri pazienti che rientravano nel campo di applicazione delle linee guida, e quindi tali da richiedere un diverso trattamento.

L'affermazione di responsabilità del primo giudice, invece, era priva di fondamento probatorio e inidonea a smentire le conclusioni del perito.

Infine, non era affatto certo che un tempestivo intervento del personale medico sul paziente, che fosse rimasto ricoverato, ne avrebbe evitato il decesso.

Contro la decisione di secondo grado proponevano ricorso per cassazione il PG presso la Corte d'Appello di Milano e le parti civili.

La Suprema Corte riteneva i ricorsi fondati in quanto la sentenza della Corte d'Appello di Milano appariva viziata nella motivazione.

I giudici di legittimità ritenevano corretta la ricostruzione della vicenda operata in primo grado e condividevano le valutazioni di quest'ultimo circa la responsabilità del medico.

Per cenni la Corte richiamava i principi fondamentali che regolano l'esercizio della professione medica: "da un lato, il diritto fondamentale dell'ammalato a essere curato e anche rispettato come persona, dall'altro i principi dell'autonomia e della responsabilità del medico, che di quel diritto si pone come garante, nelle sue scelte professionali".

Ribadivano la supremazia del diritto costituzionale alla salute da cui facevano conseguire un unico fine per il medico curante: "la cura del malato utilizzando i presidi diagnostici e terapeutici di cui al tempo dispone la scienza medica, senza farsi condizionare da esigenze di diversa natura, da disposizioni, considerazioni, valutazioni, direttive, che non siano pertinenti rispetto ai compiti affidatigli dalla legge e alle conseguenti relative responsabilità". Da tale principio la Corte prendeva le mosse per una serrata critica delle linee guida.

Non affrontava, però, la questione della natura giuridica di esse e della loro efficacia, limitandosi a constatare che negli atti del procedimento non erano state nemmeno depositate. Si deve, sul punto, rilevare come questa sia consistita in una grave carenza probatoria da parte della difesa dell'imputato che di quelle linee voleva avvalersi per discolparlo, anche se il perito, in primo grado, l'aveva parzialmente colmata affermando che il medico vi si era attenuto.

La Corte, però, soffermandosi sulla mancata produzione delle linee guida, aveva facile gioco nel criticarle e demolirle. Si domandavano, infatti, i giudici quale autorità le avesse emanate, quale efficacia poteva a esse attribuirsi, quale scientificità fosse a esse intrinseca. Domande che, senza il testo, rimanevano prive di risposta.

La Corte di Cassazione riteneva che le linee guida fossero estranee alla valutazione del giudice penale il quale, richiamandosi al principio sopra enunciato circa gli obblighi del medico, non può considerare l'imputato del tutto coperto dal rispetto di esse.

Si ribadisce, pertanto, che gli obblighi di buona condotta professionale del medico sono maggiori di quelli previsti nelle linee guida.

Nella sentenza di cui si tratta è presente, inoltre, un lungo passo dedicato alla critica di valutazioni di tipo economico che avrebbero determinato le dimissioni frettolose del paziente infartuato. Vi si sosteneva, infatti, che, sebbene fosse lecito che l'organizzazione ospedaliera avesse previsto tempi rapidi di dimissioni per agevolare la possibilità di ulteriori ricoveri urgenti, questo principio economico non poteva assolutamente rilevare né, tantomeno, scriminare sotto il profilo della responsabilità penale.

La Corte di Cassazione, infine, nell'annullare la sentenza della Corte d'Appello di Milano, rinviava per il successivo giudizio ad altra sezione della stessa Corte, rilevando necessariamente, però, la necessità di affrontare la spinosa questione della sussistenza del nesso causale.

Da questo punto, inerente la verifica del nesso causale fra condotta del medico ed evento morte, si affrontano le considerazioni conclusive.

Notoriamente, dalla sentenza delle Sezioni Unite del 10 luglio 2002 n. 30328 (caso Francese), per affermare la responsabilità del medico sotto il profilo della verifica del nesso causale è possibile ricorrere a un criterio probabilistico soltanto nel caso in cui la percentuale di probabilità di verifica dell'evento sia prossima alla totalità. Le linee guida, come si è già affermato sopra, sono per loro natura fondate su criteri statistici; esse hanno la finalità di neutralizzare il rischio di eventi dannosi e, pertanto, indicano i comportamenti che, con elevato grado di probabilità, scongiurano danni alla salute dei pazienti. È assai difficile, quindi, che a fronte del rispetto delle linee guida residui un margine apprezzabile di verifica dell'evento. Sebbene proprio all'interno di tale margine occorra ulteriormente esaminare la possibilità che si rientri nei limiti stabiliti dalla sentenza Francese. È evidente che la controprova dell'innocenza del medico, sotto il profilo causale, si sarebbe avuta se, e solo se, il paziente, ancorché rimasto in ospedale e tempestivamente curato, fosse morto in tempo prossimo a quello della morte effettiva. È intuitivo, però, che se si sono rispettate le linee guida si riduca notevolmente il margine di possibilità di integrazione del minimo livello probabilistico richiesto dalla sentenza delle Sezioni Unite Francese.

Appare, quindi, urgente che la giurisprudenza anche penale si ponga la questione relativa alla natura giuridica e al rilievo delle linee guida. Occorre riconoscere a esse un valore normativo ancorché solo regolamentare interno o, in via ancora più subordinata, di obblighi nascenti fra le parti da un contratto di assicurazione. È necessario, inoltre, valutare i criteri di scientificità che le fondano e i margini di probabilità degli eventi che scongiurano. Sarà, allora, possibile assumerle come

validi criteri di esclusione della colpevolezza sotto il profilo soggettivo e del nesso causale sotto il profilo oggettivo. Come ritenuto dalla Corte d'Appello di Milano, agire nel rispetto delle linee guida esclude la possibilità di imputare un errore di mancata previsione dell'evento. Rende, inoltre, assai difficile, sotto il profilo oggettivo, integrare quel margine di probabilità dell'evento dannoso superiore all'1% che integra i requisiti della sentenza Franzese.

C'è da accennare, infine, benché l'argomento meriti una trattazione a sé, come fra le linee guida e la sentenza della Cassazione commentata si ravvisino due diversi modi di concepire la professione medica. Il primo è legato a una visione dell'attuale situazione sanitaria che tende a concepire l'esistenza di una responsabilità delle strutture e delle istituzioni medico-ospedaliere piuttosto che del singolo medico. Il secondo a un concetto ottocentesco, proprio della filosofia positivista, che potremmo definire il concetto classico del medico, recepito, invero, anche dall'ordinamento giuridico vigente, il quale per tanti versi affonda le sue radici nei due secoli scorsi.

Il paradigma classico di medico, scolpito anche nella sentenza commentata per mezzo della definizione dei suoi obblighi, richiama alla mente quello presente nella *Nascita della clinica* di Michel Foucault (Torino, 1998, pag. 100) tratto dall'*Eloge de Henri Fouquet* di C.L. Dumas del 1807, per cui il medico clinico deve: "rintracciare il principio e la causa di una malattia attraverso la confusione e l'oscurità dei sintomi; riconoscerne la natura, le forme, le complicazioni; distinguerne al primo colpo d'occhio i caratteri e le differenze; separare da essa, attraverso un'analisi pronta e delicata, tutto ciò che le è estraneo; prevedere gli eventi favorevoli o nocivi che devono sopravvenire durante la sua durata; dominare i momenti favorevoli provocati dalla natura per operarne l'estinzione; valutare le forze della vita e l'attività degli organi; aumentare o diminuire all'occasione la loro energia; determinare

con precisione quando occorra agire e quando occorra attendere; decidere con sicurezza tra più metodi di cura che presentano tutti vantaggi e inconvenienti; scegliere quello la cui applicazione pare offrire più celerità, più gradimento, più certezza nel buon esito; approfittare dell'esperienza; cogliere le occasioni; *combinare tutte le probabilità, calcolare tutte le circostanze fortuite*; dominare i malati e le loro affezioni; alleviare le loro pene; sedare le loro inquietudini; indovinare i loro bisogni; sopportare le loro ubbie; aver riguardo del loro carattere e comandare alla loro volontà, non come un tiranno crudele che regna su degli schiavi, ma come un padre tenero che veglia sul destino dei figli".

Dove, se l'ultima parte evoca il concetto paternalistico del medico, la prima, e più diffusa, scolpisce la figura del medico secondo la visione scientifica del positivismo. È l'occhio clinico che tutto scruta, comprende, prevede e, fin dove possibile, cura. V'è una fede illimitata nella ragione, la convinzione che sia possibile capire tutto il mondo naturale, purché si acquisiscano i mezzi idonei d'indagine.

Tornando all'aspetto penale che, d'altro canto, è ciò che più ci interessa, si deve rilevare come, per quasi due secoli, la responsabilità professionale penale del medico ne sia rimasta estranea o, al più, marginale. Basti pensare che in un commentario di massime penali del 1979, sotto l'art. 589 (omicidio colposo), si riportava un solo caso di responsabilità medica. Nel 2009 erano, invece, 58. Segno, questo, che il problema è insorto in questi ultimi trent'anni e che si combattono, ormai, due concezioni che meritano, invece, di essere sinteticamente ricomprese nel segno di una giustizia che ponga l'accento sulla necessità di riparare i danni arrecati dalle strutture sanitarie piuttosto che soffermarsi sulle singole responsabilità individuali.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Pietro Maria Catalani

E-mail: pietro.catalani@giustizia.it

La denervazione renale nella *sleep apnea syndrome* e nel diabete

Giuliano Pinna

Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. A Witkowski et al. Hypertension 2011;58:559-65

Il *drive* simpatico renale è aumentato nell'ipertensione arteriosa essenziale e ciò costituisce una delle chiavi della patogenesi di questo tipo d'ipertensione. In effetti, si è visto che la denervazione simpatica (con un'attenuazione selettiva del segnale simpatico afferente ed efferente tramite catetere), attraverso l'applicazione di radiofrequenze a medie/basse dosi sulla superficie endoteliale dell'arteria renale, ottiene risultati incoraggianti nel ridurre la pressione resistente (intesa come ipertensione che necessita di almeno tre farmaci a dosi piene, dei quali uno diuretico).

Già studi come il *Symplcity HTN-2 Trial*, uno studio multicentrico, prospettico, che aveva confrontato un gruppo sottoposto a denervazione renale con un gruppo di controllo in 190 pazienti con ipertensione resistente, aveva dimostrato che la pressione *office* nel gruppo trattato con denervazione renale si riduceva di 32/12 mmHg (SD 23/11), rispetto a un basale di 178/96 mmHg ($p < 0,0001$), mentre non si riduceva nel gruppo di controllo [variazioni di 1/0 mmHg (SD 21/10) rispetto a un basale di 178/97 mmHg; ($p = 0,77$ per la PAS e $p = 0,83$ per la PAD)]¹. Ci sono state varie conferme a questo studio, e dei ricercatori polacchi hanno pensato di utilizzare la denervazione renale

in una particolare forma d'ipertensione resistente: la *obstruction sleep apnea syndrome* (OSAS) dove, con ogni probabilità, esiste un'iperstimolazione simpatica. Gli Autori hanno quindi cercato di misurare, in questo tipo di pazienti, l'effetto della denervazione renale sulla pressione arteriosa e sulla severità dell'OSA².

La procedura è stata applicata a dieci pazienti con ipertensione refrattaria (sette uomini e tre donne; età media 49,5 anni), che sono stati sottoposti a denervazione renale e hanno completato un *follow-up* a tre e a sei mesi, includendo la polisonnografia, esami ematochimici e misurazione della PA. Il trattamento antipertensivo non è stato cambiato nei sei mesi di *follow-up*. Tre e sei mesi dopo la denervazione è stata osservata una diminuzione significativa della PAS e PAD *office* (mediana: -34/-13 mmHg a sei mesi; entrambe $p < 0,01$). Significativi decrementi sono stati osservati anche nelle concentrazioni di glucosio due ore dopo carico (mediana: 7,0 vs 6,4 mmol/L; $p < 0,05$) e nei livelli HbA1C (mediana: 6,1% vs 5,6%; $p > 0,05$), come pure si è osservata una diminuzione dell'indice apnea/ipopnea a sei mesi (mediana: 16,3 vs 4,5 eventi per ora; $p < 0,059$).

Quindi, la denervazione simpatica:

- ha provocato un abbassamento della pressione in pazienti con ipertensione resistente e OSAS;
- è stata accompagnata da un miglioramento della severità dell'OSA;
- ha conseguito un miglioramento della tolleranza al glucosio.

La novità di questo lavoro consiste nel fatto che ha ampliato le nostre conoscenze sulla denervazione

renale, che non solo abbassa la PA, ma migliora anche il metabolismo del glucosio e la *sleep apnea*. Per quanto riguarda il primo, il *report* conferma i risultati di Mahfoud et al.³, che già avevano dimostrato che la denervazione renale migliorava gli indici d'insulina resistenza e del metabolismo glicidico. Tuttavia, bisogna notare che i livelli di emoglobina glicata diminuiscono significativamente nei pazienti dello studio di Witkowski ma non di quello di Mahfoud.

L'intimo meccanismo grazie al quale la denervazione renale migliora l'azione dell'insulina non è ben noto. Forse è la concomitanza di vari fattori, tra cui la diminuzione del tono alfa-adrenergico, che porta a un miglioramento del flusso a livello del muscolo scheletrico, una diminuita attività del sistema renina angiotensina, una migliore risposta della fase precoce dell'insulina, un'aumentata sensibilità all'insulina degli acidi grassi non esterificati, una variazione del trasporto del glucosio e della secrezione di glucagone, una diminuita neoglucogenesi, e potenzialmente un incremento a lungo termine della densità capillare⁴.

Per quanto riguarda la *sleep apnea*, la denervazione renale la migliora in sette pazienti su otto con OSA e in un paziente su due con OSA e componenti centrali. Con quali meccanismi? Si ipotizza, in linea con la letteratura, che siano coinvolti i meccanismi dell'omeostasi del sodio, visto che la stimolazione del simpatico renale provoca ritenzione di sodio e viceversa⁵. Inoltre, è stato dimostrato che durante la notte i pazienti con ipertensione resistente hanno un maggiore spostamento dei liquidi dalle gambe al dorso, rispetto ai pazienti con pressione controllata, e questo spostamento renderebbe ragione di circa il 56% delle variazioni dell'indice apnea-ipopnea.

I dati sulla denervazione renale sono dunque incoraggianti, ma rimangono alcuni punti poco chiari: come mai l'abbassamento della pressione *office* è così significativo (34/13 mmHg) mentre l'abbassamento della pressione nelle 24 ore ha una mediana di -8/-4 mmHg, della pressione diurna di -12/-5 mmHg e della pressione notturna di -10/-8 mmHg ($p < 0,05$ per tutti)? Bisogna considerare che la pressione basale

office in questi pazienti era 173/106 mmHg, mentre la pressione ambulatoria diurna era 147/87 mmHg, ma la cosa non è chiara: nel complesso, questo gruppo aveva una pressione diurna basale di 26/19 mmHg più bassa della pressione *office*. È possibile, quindi, un effetto camice bianco che può aver alterato i dati. Comunque, anche in altri studi sulla denervazione renale si nota questa evidente differenza tra miglioramento della pressione *office* e ambulatoria, cosa che in genere non succede con la terapia tradizionale⁶. È possibile dunque che l'intervento agisca soprattutto sulla pressione *office* o sull'effetto *white-coat*: quest'ipotesi può avere anche un risvolto positivo, ossia che la denervazione renale riduca la reattività pressoria e, quindi, potenzialmente la variabilità pressoria, fattore di rischio a se stante⁷⁻⁸.

In conclusione, secondo il lavoro di Witkowski la denervazione simpatica renale può costituire una valida opzione, dal punto di vista concettuale, per i pazienti con la comorbidità di ipertensione resistente, intolleranza al glucosio e OSA.

Sono ovviamente necessari studi di conferma.

Bibliografia

- Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1903-09
- Witkowski A, Prejbisz A, Florkacz E et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension* 2011;58:559-65
- Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation* 2011;123:1940-46
- Koistinen HA, Zierath JR. Regulation of glucose transport in skeletal muscle. *Ann Med* 2002;34:410-8
- DiBona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010;298:R245-R253
- Brent M. Egan renal sympathetic denervation. A novel intervention for resistant hypertension, insulin resistance, and sleep apnea hypertension. 2011;58:542-3
- Webb AJS, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:906-15
- Mancia G. Prognostic value of long-term blood pressure variability: the evidence is growing. *Hypertension* 2011;57:141-3

Manuale ESC di Medicina Cardiovascolare

a cura di

A. John Camm
Thomas F. Lüscher
Patrick W. Serruys

Volume 22 x 28 cm, cartonato
Pagine previste 1424, illustrato a colori
ISBN 978-88-7051-370-7

La *mission* dell'European Society of Cardiology (ESC) è quella di migliorare la qualità della vita e ridurre il numero di decessi all'interno della popolazione europea riducendo il peso delle malattie cardiovascolari.

Per raggiungere quest'obiettivo, l'ESC si è assunta la responsabilità di formare i cardiologi e diffondere le conoscenze cardiologiche attraverso congressi, linee guida e report e attraverso la pubblicazione del **Manuale ESC di Medicina Cardiovascolare**, giunto alla seconda edizione.

Il **Manuale ESC di Medicina Cardiovascolare** è il testo attuale di riferimento per tutti i tirocinanti in cardiologia, cardiologi generali e cardiologi specialisti che vogliono sviluppare le proprie conoscenze su questa materia. Basato sul *Core Curriculum* dell'ESC, questo libro ricalca i contenuti delle linee guida ESC, dei *report* della *Task Force* e degli *statement* scientifici e contiene le informazioni più indicative e rilevanti tra quelle disponibili.

Totalmente riveduta e aggiornata, con nuove sezioni significative riguardanti le patologie cardiache in contesti specifici, questa seconda edizione è una risorsa indispensabile per chiunque operi nell'ambito della cardiologia.

- ✓ I 38 capitoli offrono una **copertura completa** e guidano il lettore attraverso tutti gli stadi della gestione del paziente – dalla presentazione clinica e dalle indagini iniziali, alla descrizione dettagliata dei processi patologici e degli stati fisiopatologici, fino alla complessa interrelazione tra il cuore e la mente.
- ✓ **Didattico e rigoroso**, il Manuale ESC di Medicina Cardiovascolare riassume tutte le informazioni fondamentali che i cardiologi, tirocinanti e professionisti, dovrebbero conoscere. Tutto il materiale pubblicato, alla produzione del quale hanno contribuito più di 120 specialisti di fama internazionale, è stato esaminato approfonditamente dall'*ESC Education Committee*, per garantire il livello più elevato possibile di precisione e rilevanza.
- ✓ Tutto il contenuto è stato **riveduto e aggiornato approfonditamente** e sono stati aggiunti nuovi capitoli riguardanti sport e cardiopatie, aspetti occupazionali e normativi delle cardiopatie, chirurgia non cardiaca nei pazienti cardiopatici, impatto psicologico delle cardiopatie e le relazioni tra il cuore e gli altri sistemi.



Per informazioni: ☎ 02.70.21.12.74



02.70.21.12.83

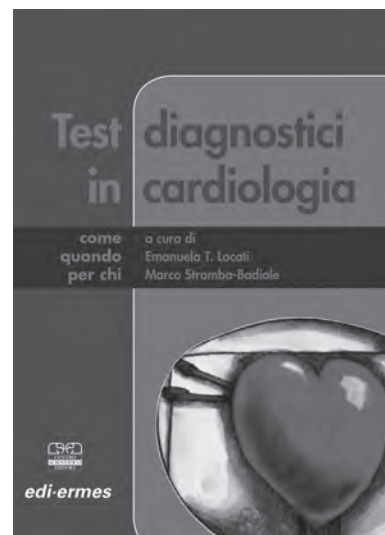


www.ediermes.it



Opera in due volumi
Formato 19 x 26 cm, cartonato olandese
Pagine totali 900, riccamente illustrato
ISBN 978-88-7640-724-6
€ 148,00

Formato 17 x 24 cm,
cartonato olandese
Pagine totali 584,
riccamente illustrato
ISBN 978-88-7640-854-0
€ 80,00



Spettabile Ufficio Abbonamenti **Edi.Ermes** Viale E. Forlanini 65 - 20134 Milano

 Ordini telefonici al numero
02.70.21.12.74
(segreteria telefonica attiva durante la chiusura degli uffici)

 per telefax 24 ore su 24
02.70.21.12.83

 per posta c.c.p.
n. **51059202**

@ E-mail
eeinfo@eenet.it

 On line
www.ediermes.it

Abbonamento annuale

- ☐ **Cardiologia ambulatoriale - Persone fisiche € 50,00**
- ☐ **Cardiologia ambulatoriale - Enti e Società € 60,00**

DAL CATALOGO

- ☐ Cacciatori, Miceli - Infermiere e scompenso cardiaco - € 28,50
- ☐ Cirrincione - Appropriata in cardiologia: percorsi pratici - € 38,00
- ☐ D'Cruz - Atlante di anatomia ecocardiografica - € 123,95
- ☐ Gaita, Oreto - La sindrome di Wolff-Parkinson-White - € 23,24
- ☐ Garcia, Holtz - ECG. L'arte dell'interpretazione - € 24,00
- ☐ Giammaria - Dizionario degli algoritmi dei pacemaker - Manuale per infermieri e tecnici di cardiologia - € 38,00

- ☐ Locati, Stramba-Badiale - Test diagnostici in cardiologia - Come, quando, per chi - € 80,00
- ☐ Oreto - I disordini del ritmo cardiaco - € 145,00
- ☐ Oreto - L'elettrocardiogramma: un mosaico a 12 tessere - € 148,00
- ☐ Santini, Ricci - Diagnosi e terapia elettrica delle aritmie cardiache - Manuale per infermieri e tecnici di cardiologia - € 38,00
- ☐ Santini, Ricci - Manuale di elettrofisiologia ed elettrostimolazione cardiaca - Per infermieri e tecnici di cardiologia - € 38,00
- ☐ Stein - Le aritmie - Manuale di autoapprendimento - € 29,50
- ☐ Topol - Cardiologia interventistica - € 123,95
- ☐ Tozzi - Manuale di accreditamento professionale all'eccellenza delle strutture cardiologiche - € 22,72
- ☐ Vergara - Il seno coronarico ed i suoi rami tributari - Da collettori venosi a nuova frontiera in cardiologia - € 30,98

Spese di spedizione DA AGGIUNGERE A QUALSIASI ORDINE: € 7,00 (esclusi gli abbonamenti pagati anticipatamente)

- ☐ *Allego assegno n. _____
- ☐ *Pago anticipatamente attraverso **c.c.p. n. 51059202** (Allego ricevuta)
- ☐ *Bonifico bancario: Bancoposta IBAN IT40A0760101600000051059202 intestato a Edi.Ermes s.r.l.
- ☐ *Bonifico bancario: Intesa San Paolo Spa, Rete San Paolo IMI, filiale 04, IBAN: IT10 Q0306901604100000012831 intestato a Edi.Ermes s.r.l.
- ☐ *Addebitate l'importo sulla mia carta di credito:
 - ☐ **American Express** ☐ **Visa** ☐ **Carta Si** ☐ **Diners**
 - n. _____ data di scadenza _____
 - autorizzando l'organizzazione emittente all'addebito sul mio conto
- Fattura ☐ SÌ ☐ NO ☐
C.F. _____
P. IVA _____
(entrambi necessari se richiesta fattura)

☐ *Contrassegno

***Aggiungere al totale dell'acquisto € 7,00 per le spese di spedizione**
(gli ordini senza il contributo delle spese non saranno evasi)

I prezzi indicati sono soggetti a variazioni: pertanto farà fede l'ultima proposta pubblicata

Diritto di recesso. L'acquirente ha la facoltà di revocare gli ordini di libri unicamente mediante l'invio di una lettera raccomandata, datata e firmata dall'acquirente, con ricevuta di ritorno o telefax o telegramma (confermato con raccomandata con ricevuta di ritorno entro le successive 48 ore) atti a consentire l'identificazione del cliente e dell'ordine (merce, data, luogo, ecc.) al seguente indirizzo: Edi.Ermes s.r.l. Viale E. Forlanini, 65 - 20134 Milano. La disdetta deve essere spedita entro e non oltre il settimo giorno successivo alla data di sottoscrizione dell'ordine del ricevimento dei volumi richiesti quando trattasi di prodotti editoriali.

Nome o ragione sociale _____
C/o (ragione sociale o persona interessata) _____
Indirizzo (via e n.) _____
Città + Provincia _____
C.A.P. _____ Pref. + Telefono _____
e-mail _____
Data di nascita _____ gg _____ mm _____ aa _____ Firma _____
QUALIFICA
☐ Medico, specialità _____
☐ Studente in _____
☐ Altro (specificare) _____

Consento che i miei dati siano utilizzati per l'invio di comunicazioni della Casa Editrice e di altre operazioni di marketing; i dati saranno trattati nel rispetto del DL n. 196/2003 - Codice della privacy.
Barri questa casella solo se intende rinunciare a questa opportunità ☐



Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. BIVIS 20 mg/5 mg compresse rivestite con film, BIVIS 40 mg/5 mg compresse rivestite con film, BIVIS 40 mg/10 mg compresse rivestite con film. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Bivis 20 mg/5 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film di Bivis contiene 20 mg di olmesartan medoxomil e 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato). Bivis 40 mg/5 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film di Bivis contiene 40 mg di olmesartan medoxomil e 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato). Bivis 40 mg/10 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film di Bivis contiene 40 mg di olmesartan medoxomil e 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Compressa rivestita con film. Bivis 20 mg/5 mg compresse rivestite con film: compresse rivestite con film di colore bianco, di forma rotonda con impressa su di un lato la sigla C73. Bivis 40 mg/5 mg compresse rivestite con film: compresse rivestite con film di colore crema, di forma rotonda con impressa su di un lato la sigla C75. Bivis 40 mg/10 mg compresse rivestite con film: compresse rivestite con film di colore marroncino, di forma rotonda con impressa su di un lato la sigla C77. **4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 Indicazioni terapeutiche.** Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale. Bivis è indicato in pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da olmesartan medoxomil o amlodipina in monoterapia (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). **4.2 Posologia e modo di somministrazione. Adulti.** La dose raccomandata di Bivis è di una compressa al giorno. Bivis 20 mg/5 mg può essere somministrato in quei pazienti in cui la pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dalla terapia con olmesartan medoxomil 20 mg o amlodipina 5 mg da soli. Bivis 40 mg/5 mg può essere somministrato in quei pazienti in cui la pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dalla terapia con Bivis 20 mg/5 mg. Bivis 40 mg/10 mg può essere somministrato in quei pazienti in cui la pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dalla terapia con Bivis 40 mg/5 mg. Prima di passare alla associazione fissa, si raccomanda di incrementare il dosaggio dei singoli componenti. Il passaggio diretto dalla monoterapia alla associazione fissa può essere preso in considerazione quando clinicamente appropriato. I pazienti che ricevono olmesartan medoxomil e amlodipina in compresse separate, possono passare per comodità alle compresse di Bivis, contenenti le stesse dosi dei principi attivi. Modo di somministrazione: Le compresse devono essere deglute con una sufficiente quantità di liquido (per esempio un bicchiere d'acqua). Le compresse non devono essere masticate e devono essere assunte ogni giorno alla stessa ora. Bivis può essere assunto indipendentemente dal cibo. **Anziani (età uguale o superiore a 65 anni).** Non sono generalmente necessari aggiustamenti posologici nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2). Se fosse necessaria la somministrazione della dose massima giornaliera di 40 mg di olmesartan medoxomil, la pressione arteriosa deve essere attentamente monitorata. **Alterata funzionalità renale.** Il dosaggio massimo di olmesartan medoxomil nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata (clearance della creatinina compresa tra 20 e 60 ml/min) è di 20 mg di olmesartan medoxomil una volta al giorno, a causa della limitata esperienza clinica con dosaggi maggiori in questo gruppo di pazienti. L'uso di Bivis in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina inferiore a 20 ml/min) non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Nei pazienti con compromissione renale moderata si raccomanda il controllo dei livelli di potassio e della creatinina. **Alterata funzionalità epatica.** Bivis deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione lieve o moderata della funzionalità epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Nei pazienti con compromissione epatica moderata, è raccomandata una dose iniziale di 10 mg di olmesartan medoxomil una volta al giorno e la dose massima non deve superare 20 mg una volta al giorno. Nei pazienti con compromissione epatica che assumono diuretici e/o altri farmaci antiipertensivi si consiglia un attento monitoraggio della pressione arteriosa e della funzionalità renale. Non vi è esperienza dell'uso di olmesartan medoxomil in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica. Come con tutti i calcio antagonisti, nei pazienti con alterata funzionalità epatica, l'emivita dell'amlodipina è prolungata e non sono state stabilite raccomandazioni posologiche. Pertanto, Bivis deve essere somministrato con cautela in questi pazienti. **Bambini e adolescenti.** L'uso di Bivis non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e efficacia. (vedere paragrafo 5.2). **4.3 Controindicazioni.** Ipersensibilità ai principi attivi, ai derivati diidropiridinici o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1). Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6). Insufficienza epatica severa e ostruzione delle vie biliari (vedere paragrafo 5.2). A causa dell'amlodipina contenuta, Bivis è controindicato anche nei pazienti con: • shock cardiogeno • infarto miocardico acuto (nelle prime 4 settimane) • angina pectoris instabile. **4.4 Av-**

vertenze speciali e precauzioni di impiego. Pazienti con ipovolemia o deplezione sodica: Nei pazienti con ipovolemia e/o deplezione di sodio causate da dosi elevate di diuretici, ridotto apporto sodico con la dieta, diarrea o vomito, può verificarsi ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose. Tali condizioni devono essere corrette, o una stretta supervisione medica si rende necessaria, prima di iniziare il trattamento con Bivis. **Altre condizioni legate alla stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone:** Nei pazienti il cui tono vascolare e la cui funzionalità renale dipendono principalmente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad esempio, pazienti con insufficienza cardiaca congestizia di grado severo o affetti da malattie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con farmaci che intervengano su questo sistema, come gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, è stato associato a ipotensione acuta, iperazotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta. **Iperazotemia:** Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria afferente al singolo rene funzionante, trattati con farmaci che intervengano sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, esiste un rischio accentuato di insufficienza renale e ipotensione di grado severo. **Alterata funzionalità renale e trapianto renale:** Quando Bivis viene utilizzato in pazienti con alterata funzionalità renale, si raccomanda di controllare periodicamente i livelli sierici di potassio e creatinina. Bivis non deve essere utilizzato in pazienti con compromissione severa della funzionalità renale (clearance della creatinina inferiore a 20 ml/min) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Non esiste esperienza sulla somministrazione di Bivis in pazienti sottoposti di recente a trapianto renale o in pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale (clearance della creatinina inferiore a 12 ml/min). **Alterata funzionalità epatica:** L'esposizione ad amlodipina e olmesartan medoxomil è aumentata nei pazienti con alterata funzionalità epatica (vedere paragrafo 5.2). Bivis deve essere somministrato con cautela nei pazienti con alterazione lieve o moderata della funzionalità epatica. Nei pazienti con compromissione moderata, la dose di olmesartan medoxomil non deve superare i 20 mg (vedere paragrafo 4.2). L'uso di Bivis è controindicato in pazienti con compromissione grave della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.3). **Iperpotassiemia:** Come per gli altri antagonisti dell'angiotensina II e gli ACE inibitori, durante il trattamento può verificarsi iperpotassiemia, specialmente in presenza di compromissione renale e/o scompenso cardiaco (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda uno stretto controllo del potassio sierico nei pazienti a rischio. L'uso concomitante dei supplementi di potassio, dei diuretici risparmiatori di potassio, dei sostituti del sale contenenti potassio o degli altri medicinali che possono indurre incremento dei livelli sierici del potassio (come l'eparina) deve essere effettuato con cautela monitorando frequentemente i livelli sierici di potassio. **Litio:** Come con altri antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, la somministrazione concomitante di litio e Bivis non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5). **Stenosi della valvola aortica o mitrale, miocardipatia ipertrofica ostruttiva:** Per la presenza di amlodipina nel Bivis, come con tutti gli altri vasodilatatori, si raccomanda particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi della valvola aortica o mitrale o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva. **Aldosteronismo primario:** I pazienti con aldosteronismo primario non rispondono generalmente ai farmaci antiipertensivi che agiscono mediante l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso di Bivis non è raccomandato in questi pazienti. **Insufficienza cardiaca:** Come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, negli individui suscettibili possono essere previste alterazioni della funzionalità renale. Nei pazienti con insufficienza cardiaca grave la cui funzionalità renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone, il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e antagonisti recettoriali dell'angiotensina è stato associato ad oliguria e/o iperazotemia progressiva e (raramente) con insufficienza renale acuta e/o morte. In uno studio a lungo termine, controllato con placebo, (PRAISE-2) sull'amlodipina in pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA III e IV di origine non ischemica, l'amlodipina è stata associata ad un aumento di segnalazioni di edema polmonare nonostante l'assenza di differenza significativa dell'incidenza di aggravamento dell'insufficienza cardiaca rispetto al placebo (vedere paragrafo 5.1). **Differenze etniche:** Come con tutti gli altri antagonisti dell'angiotensina II, l'effetto antiipertensivo di Bivis può essere inferiore nei pazienti di razza nera, probabilmente a causa della maggiore prevalenza di bassi livelli di renina nella popolazione ipertesa di razza nera. **Gravidanza:** Non si deve iniziare un trattamento con antagonisti dell'angiotensina II in gravidanza. A meno che la prosecuzione del trattamento con antagonisti dell'angiotensina II non sia considerata essenziale, nelle pazienti che abbiano pianificato una gravidanza esso dovrebbe essere sostituito da un trattamento antiipertensivo alternativo che abbia un riconosciuto profilo di sicurezza in gravidanza. Quando venga accertato uno stato di gravidanza, il trattamento con antagonisti dell'angiotensina II deve essere immediatamente sospeso e, se ritenuto appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6). **Altro:** Come con qualsiasi altro farmaco antiipertensivo, la riduzione eccessiva della pressione arteriosa in pazienti con cardiopatia ischemica o cerebrovasculopatia ischemica può determinare infarto del miocardio o ictus. **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione. Interazioni potenziali con l'associazione Bivis: Uso concomitante che richiede cautela. Altri farmaci antiipertensivi:** L'effetto ipotensivo causato da Bivis può essere aumentato dall'impiego concomitante di altri farmaci antiipertensivi (per esempio alfa bloccanti, diuretici). **Interazioni potenziali con olmesartan medoxomil contenuto in Bivis: Uso concomitante non raccomandato. Farmaci che influenzano i livelli di potassio:** L'impiego concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, di integratori di potassio, di sostituti del sale contenenti potassio o di altri farmaci in grado di determinare un aumento dei livelli del potassio sierico (ad esempio eparina, ACE inibitori) può causare un aumento del potassio sierico (vedere paragrafo 4.4). Qualora vengano prescritti farmaci in grado di agire sui livelli di potassio in associazione a Bivis, si consiglia il controllo dei livelli plasmatici di potassio. **Litio:** Aumenti

reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e della sua tossicità sono stati riportati durante la somministrazione concomitante di litio con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e, raramente, con antagonisti dell'angiotensina II. Pertanto, l'uso di Bivis e di litio in associazione non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4). Nel caso si ritenga necessario l'uso concomitante, si raccomanda un attento controllo dei livelli sierici di litio.

Uso concomitante che richiede cautela. *Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), compresi gli inibitori selettivi dei COX-2, l'acido acetilsalicilico (>3 g/die) ed i FANS non selettivi:* Quando gli antagonisti dell'angiotensina II sono somministrati in concomitanza con i FANS, può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antipertensivo. Inoltre, l'uso concomitante di antagonisti dell'angiotensina II e FANS può aumentare il rischio di peggioramento della funzionalità renale e determinare un aumento del potassio sierico. Pertanto, sono raccomandati il monitoraggio della funzionalità renale all'inizio di tale trattamento concomitante e un'adeguata idratazione dei pazienti.

Informazioni aggiuntive: Dopo il trattamento con antiacidi (alluminio magnesio idrossido) è stata osservata una modesta riduzione della biodisponibilità dell'olmesartan. L'olmesartan medoxomil non ha effetti significativi sulla farmacocinetica o sulla farmacodinamica del warfarin o sulla farmacocinetica della digossina. La somministrazione concomitante di olmesartan medoxomil e pravastatina non determina effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica delle due sostanze in soggetti sani. L'olmesartan non possiede effetti inibitori clinicamente rilevanti sugli enzimi del citocromo P450 umano 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 in vitro, mentre gli effetti di induzione sul citocromo P450 del ratto sono minimi o assenti. Non sono da attendersi interazioni clinicamente rilevanti tra l'olmesartan e farmaci metabolizzati dai succitati enzimi del citocromo P450.

Interazioni potenziali con amlodipina contenuta in Bivis: Uso concomitante che richiede cautela. *Inibitori del CYP3A4:* Uno studio condotto in pazienti anziani ha evidenziato che il diltiazem inibisce il metabolismo dell' amlodipina, probabilmente via CYP3A4, poiché la concentrazione plasmatica dell' amlodipina aumentava approssimativamente del 50% e anche il suo effetto era aumentato. Non può essere esclusa la possibilità che gli inibitori più potenti del CYP3A4 (per es. ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir) possano aumentare le concentrazioni plasmatiche di amlodipina più di quanto osservato con il diltiazem le concentrazioni plasmatiche di amlodipina. *Induttori del CYP3A4 [anticonvulsivanti (per es. carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina, fosfenitoina, primidone), rifampicina, Hypericum perforatum]:* La somministrazione concomitante può ridurre la concentrazione plasmatica di amlodipina. Durante il trattamento con e dopo la sospensione degli induttori del CYP3A4, è indicato monitoraggio clinico, con possibile aggiustamento del dosaggio dell'amlodipina. *Sildenafil:* Quando l'amlodipina e il sildenafil sono usati in concomitanza, ciascun principio attivo esercita indipendentemente il proprio effetto antipertensivo. *Informazioni aggiuntive:* La somministrazione concomitante di 240 ml di succo di pompelmo e di una singola dose orale di 10 mg di amlodipina in 20 volontari sani, non ha mostrato effetti significativi sulle proprietà farmacocinetiche dell'amlodipina. La somministrazione concomitante di amlodipina e cimetidina non ha effetti significativi sulla farmacocinetica dell'amlodipina. La somministrazione concomitante di amlodipina e atorvastatina, digossina, warfarin o ciclosporina non ha effetti significativi sulla farmacocinetica o sulla farmacodinamica di tali sostanze.

4.6 Gravidanza e allattamento. Gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Non vi sono dati sull'uso di Bivis in pazienti in corso di gravidanza. Non sono stati effettuati studi di tossicità riproduttiva nell'animale con Bivis. *Olmesartan medoxomil (principio attivo di Bivis).* L'impiego di antagonisti dell'angiotensina II non è raccomandato nel primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'impiego di antagonisti dell'angiotensina II è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Dati epidemiologici sul rischio di teratogenicità successiva all'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non hanno portato a risultati conclusivi; tuttavia, un piccolo incremento del rischio non può essere escluso. Benché non vi siano dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti dell'angiotensina II, un simile rischio può esistere per questa classe di farmaci. A meno che la prosecuzione del trattamento con antagonisti dell'angiotensina II non sia considerata essenziale, nelle pazienti che abbiano pianificato una gravidanza esso dovrebbe essere sostituito da un trattamento antipertensivo alternativo che abbia un riconosciuto profilo di sicurezza in gravidanza. Quando venga accertato uno stato di gravidanza, il trattamento con antagonisti dell'angiotensina II deve essere immediatamente sospeso e, se ritenuto appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa. È noto che nella donna l'esposizione ad antagonisti dell'angiotensina II durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo dell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3). Se

dovesse verificarsi un'esposizione ad antagonisti dell'angiotensina II, dal secondo trimestre di gravidanza in avanti, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto antagonisti dell'angiotensina II devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Amlodipina (principio attivo di Bivis). Dati su di un numero limitato di gravidanze con esposizione ad amlodipina non indicano che l'amlodipina o altri calcio antagonisti abbiano un effetto dannoso sulla salute del feto. Tuttavia, potrebbe esserci un rischio di travaglio prolungato. Di conseguenza, Bivis non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza ed è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento. L'olmesartan è escreto nel latte materno dei ratti. Tuttavia, non è noto se lo stesso avvenga nel latte umano. Non è noto se l'amlodipina sia escreta nel latte. I calcio antagonisti diidropiridinici, simili all'amlodipina, sono escreti nel latte umano. Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di olmesartan e amlodipina durante l'allattamento, Bivis non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati e prematuri.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia bisogna considerare che capogiri o sintomi di affaticamento possono manifestarsi occasionalmente nei pazienti che seguono una terapia antipertensiva.

4.8 Effetti indesiderati. Bivis: La sicurezza di Bivis è stata valutata in studi clinici controllati cui hanno partecipato 2.892 pazienti che hanno ricevuto olmesartan medoxomil in associazione con amlodipina. Per classificare la frequenza di comparsa degli effetti indesiderati, è stata utilizzata la seguente terminologia: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1000); molto raro (<1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classe di Organi e Sistemi	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1000, < 1/100)	Raro (≥1/10.000, < 1/1000)
Disturbi del sistema immunitario			ipersensibilità al farmaco
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		iperpotassiemia	
Disturbi psichiatrici		riduzione della libido	
Patologie del sistema nervoso	capogiro, cefalea	capogiro posturale, letargia, parestesie, ipoestesie	sincope
Patologie dell'orecchio e del labirinto		vertigini	
Patologie cardiache		palpitazioni, tachicardia	
Patologie vascolari		ipotensione, ipotensione ortostatica	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		dispnea, tosse	
Patologie gastrointestinali		nausea, vomito, dispepsia, diarrea, costipazione, secchezza delle fauci, dolore ai quadranti superiori dell'addome	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		rash	orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		spasmi muscolari, dolori alle estremità, dorsalgia	
Patologie renali e urinarie		pollachiuria	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		disfunzione erettile	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	edema periferico, edema, edema evidente alla digitopressione, affaticabilità	astenia	edema facciale
Esami diagnostici		riduzione della potassiemia, aumento della creatinemia, aumento dell'acido urico plasmatico, aumento della gamma glutamil transferasi	

Informazioni aggiuntive sui singoli componenti. Le reazioni avverse che sono state segnalate in precedenza con un singolo componente possono costituire potenziali reazioni avverse con Bivis, anche se non osservate negli studi clinici con questo prodotto.

Olmesartan medoxomil (principio attivo di Bivis): Ulteriori eventi avversi riportati in corso di studi clinici con olmesartan medoxomil in monoterapia nell'ipertensione comprendevano: angina pectoris, bronchite, faringite, rinite, dolore addominale, gastroenterite, artrite, dolore scheletrico, ematuria, infezioni del tratto urinario, dolore toracico, sintomi di tipo influenzale, dolore. Ulteriori eventi avversi nei test di laboratorio riportati in corso di studi clinici con olmesartan medoxomil in monoterapia (indipendentemente dalla causalità) comprendevano: aumento della creatin fosfochinasi, ipertigliceridemia, incremento degli enzimi epatici. Dopo la commercializzazione dell'olmesartan medoxomil, le reazioni avverse riportate, tutte con frequenza molto rara, comprendevano: trombocitopenia, prurito, esantema, edema angio-neurotico, edema facciale, dermatite allergica, mialgia, insufficienza renale acuta, insufficienza renale, aumento dell'urea plasmatica, malessere. Sono stati riportati singoli casi di rabdomiolisi in associazione temporale con l'assunzione di bloccanti recettoriali dell'angiotensina II. Tuttavia, non è stato stabilito un rapporto di causalità.

Informazioni aggiuntive su popolazioni speciali. Nei pazienti anziani, la frequenza dell'ipotensione è lievemente aumentata da "rara" a "non comune".

Amlodipina (principio attivo di Bivis): Ulteriori reazioni avverse segnalate per l'amlodipina in monoterapia comprendevano: reazioni avverse comuni aggiuntive sono sintomi vasomotori facciali e dolore addominale. Reazioni avverse

meno comuni includono: leucocitopenia, trombocitopenia, ginecomastia, iperglicemia, disturbi del sonno, irritabilità, depressione, confusione, alterazioni dell'umore inclusa ansia, malessere, tremore, ipersudorazione, alterazioni del gusto, neuropatia periferica, alterazioni del visus, tinnito, dolore toracico, aggravamento dell'angina pectoris, vasculite, rinite, iperplasia gengivale, gastrite, elevazione degli enzimi epatici, ittero, epatite, pancreatite, aumento della frequenza di nicotia, impotenza, esantema, prurito, alopecia, depigmentazione cutanea, porpora, casi isolati di reazioni allergiche (prurito, rash, angioedema, eritema essudativo multiforme, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens Johnson, edema di Quincke), mialgie, artralgie, incremento o riduzione ponderale. Casi isolati di infarti del miocardio e aritmie (incluse extrasistole, tachicardia ventricolare, bradicardia e aritmie atriali) e angina pectoris sono stati segnalati in pazienti con coronaropatia, ma non è stata stabilita una chiara associazione con l'amlodipina. **4.9 Sovradosaggio.** Sintomi: Non c'è esperienza di sovradosaggio di Bivis. I più probabili effetti di sovradosaggio da olmesartan medoxomil sono ipotensione e tachicardia; può manifestarsi bradicardia se avviene stimolazione parasimpatica (vagale). Il sovradosaggio di amlodipina può determinare probabilmente eccessiva vasodilatazione periferica con ipotensione marcata e possibile tachicardia riflessa. È stata riportata ipotensione sistemica marcata e potenzialmente prolungata fino alla comparsa di shock con esito fatale. **Trattamento:** Se l'assunzione è recente, va considerata la lavanda gastrica. È stato dimostrato che, nei soggetti sani, la somministrazione di carbone attivo immediatamente o entro due ore dall'ingestione dell'amlodipina riduce sostanzialmente l'assorbimento di amlodipina. L'ipotensione clinicamente significativa, dovuta ad un sovradosaggio di Bivis richiede supporto attivo del sistema cardiovascolare, incluso attento monitoraggio della funzionalità cardiopolmonare, sollevamento delle estremità e controllo del volume circolatorio e dell'escrezione urinaria. Un vasocostrittore può essere di aiuto nel ripristinare il tono vascolare e la pressione arteriosa, purché non ci siano controindicazioni al suo uso. Il calcio gluconato per via endovenosa può essere utile per contrastare l'effetto di blocco dei canali del calcio. Poiché l'amlodipina ha un elevato legame alle proteine plasmatiche, la dialisi non dovrebbe essere di aiuto. La dializzabilità dell'olmesartan non è nota.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche. Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'angiotensina II e calcioantagonisti, codice ATC: C09DB02. Bivis è un'associazione di un antagonista recettoriale dell'angiotensina II, l'olmesartan medoxomil, ed un calcioantagonista, l'amlodipina besilato. L'associazione di queste sostanze ha un effetto antiipertensivo additivo, riducendo la pressione arteriosa in grado maggiore rispetto a ciascun componente da solo. **Bivis.** In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, con disegno fattoriale, della durata di 8 settimane, condotto in 1.940 pazienti (71% caucasici e 29% non caucasici), il trattamento con tutti i dosaggi di Bivis ha determinato una riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica significativamente maggiore rispetto ai componenti in monoterapia. La variazione media della pressione arteriosa sistolica/diastolica era dose dipendente: -24/-14 mmHg (associazione 20 mg/5 mg), -25/-16 mmHg (associazione 40 mg/5 mg) e -30/-19 mmHg (associazione 40 mg/10 mg). Bivis 40 mg/5 mg ha ridotto la pressione arteriosa sistolica/diastolica in posizione seduta di 2,5/1,7 mmHg aggiuntivi rispetto a Bivis 20 mg/5 mg. Similmente, Bivis 40 mg/10 mg ha ridotto la pressione arteriosa sistolica/diastolica in posizione seduta di 4,7/3,5 mmHg aggiuntivi rispetto a Bivis 40 mg/5 mg. La percentuale di pazienti che ha raggiunto l'obiettivo pressorio (<140/90 mmHg per i pazienti non diabetici e <130/80 mmHg per i pazienti diabetici) è stata del 42,5%; 51,0%; e 49,1%; rispettivamente per Bivis 20 mg/5 mg; 40 mg/5 mg e 40 mg/10 mg. La gran parte degli effetti antiipertensivi di Bivis venivano raggiunti generalmente entro le prime due settimane di terapia. Un secondo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, ha valutato l'efficacia dell'aggiunta dell'amlodipina al trattamento in pazienti caucasici la cui pressione arteriosa era inadeguatamente controllata dopo otto settimane di trattamento con olmesartan medoxomil 20 mg in monoterapia. Nei pazienti che continuavano a ricevere solo olmesartan medoxomil da 20 mg, la pressione arteriosa sistolica/diastolica si riduceva di -10,6/-7,8 mmHg dopo altre otto settimane. L'aggiunta di amlodipina 5 mg per otto settimane determinava una riduzione della pressione arteriosa sistolica/diastolica di -16,2/-10,6 mmHg (p=0,0006). La proporzione dei pazienti che hanno raggiunto l'obiettivo pressorio (<140/90 mmHg per i non diabetici e <130/80 mmHg per i pazienti diabetici) era di 44,5% per l'associazione 20 mg/5 mg in confronto a 28,5% per olmesartan medoxomil in monoterapia (20 mg). Un ulteriore studio ha valutato l'aggiunta di differenti dosaggi di olmesartan medoxomil in pazienti caucasici la cui pressione arteriosa era inadeguatamente controllata dopo otto settimane di trattamento con amlodipina 5 mg in monoterapia. Nei pazienti che hanno continuato a ricevere solo amlodipina 5 mg, la pressione arteriosa sistolica/diastolica si riduceva di -9,9/-5,7 mmHg dopo ulteriori otto settimane. L'aggiunta di olmesartan medoxomil 20 mg determinava una riduzione della pressione arteriosa sistolica/diastolica di -15,3/-9,3 mmHg e l'aggiunta di olmesartan medoxomil 40 mg determinava una riduzione della pressione arteriosa sistolica/diastolica di -16,7/-9,5 mmHg (p<0,0001). La proporzione dei pazienti che hanno raggiunto l'obiettivo pressorio (<140/90 mmHg per i non diabetici e <130/80 mmHg per i pazienti diabetici) è stata del 29,9% per il gruppo che continuava a ricevere amlodipina 5 mg da sola, del 53,5% per Bivis 20 mg/5 mg e del 50,5% per Bivis 40 mg/5 mg. Non sono disponibili dati ottenuti da studi randomizzati in pazienti ipertesi non controllati, che abbiano confrontato l'uso di una dose media di trattamento con l'associazione Bivis con il trattamento scalare crescente con amlodipina o olmesartan in monoterapia. I tre studi effettuati hanno confermato che l'effetto ipotensivo di Bivis una volta al giorno è stato mantenuto per tutte le 24 ore di intervallo tra le somministrazioni, con un rapporto valle-picco dal 71% all'82% per la pressione sistolica e diastolica e con l'efficacia nelle 24 ore confermata dal monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa. L'efficacia antiipertensiva di Bivis è stata simile indipendentemente dall'età e dal

Sesso, ed è stata simile in pazienti con o senza diabete. In due studi di estensione, non randomizzati, in aperto, è stato dimostrato il mantenimento dell'efficacia di Bivis 40 mg/5 mg dopo un anno nel 49-67% dei pazienti. **Olmesartan medoxomil (principio attivo di Bivis).** L'olmesartan medoxomil, uno dei principi attivi di Bivis è un antagonista selettivo del recettore di tipo 1 dell'angiotensina II (tipo AT₁). L'olmesartan medoxomil è rapidamente convertito nel suo metabolita farmacologicamente attivo, olmesartan. L'angiotensina II è il principale ormone vasoattivo del sistema renina-angiotensina-aldosterone e riveste un ruolo significativo nella fisiopatologia dell'ipertensione. Gli effetti dell'angiotensina II comprendono vasocostrizione, stimolazione della sintesi e del rilascio dell'aldosterone, stimolazione cardiaca e riassorbimento renale del sodio. L'olmesartan blocca gli effetti vasocostrittori e aldosterone-secretori dell'angiotensina II, bloccando il suo legame al recettore AT₁; nei tessuti, compresa la muscolatura liscia vascolare e la ghiandola surrenale. L'azione dell'olmesartan è indipendente dall'origine o dalla via di sintesi dell'angiotensina II. L'antagonismo selettivo dell'olmesartan nei confronti del recettore dell'angiotensina II (AT₁) produce un aumento dei livelli plasmatici di renina e delle concentrazioni di angiotensina I e II e una qualche diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di aldosterone. Nei casi di ipertensione, l'olmesartan medoxomil determina una riduzione a lungo termine, dose-dipendente, della pressione arteriosa. Non sono riportati casi di ipotensione dopo la prima somministrazione, di tachifilassi nel corso di trattamenti prolungati o di ipertensione da rimbalzo all'interruzione improvvisa della terapia. La somministrazione di olmesartan medoxomil una volta al giorno in pazienti ipertesi assicura un'efficace e costante riduzione della pressione arteriosa nelle 24 ore di intervallo tra una dose e quella successiva. A parità di dosaggio complessivo, la monosomministrazione giornaliera ha prodotto diminuzioni simili della pressione arteriosa rispetto alla somministrazione del farmaco due volte al giorno. Con un trattamento continuato, la riduzione massima della pressione arteriosa viene raggiunta entro le 8 settimane successive all'inizio della terapia, sebbene una quota sostanziale dell'effetto di diminuzione della pressione arteriosa venga già osservata dopo 2 settimane di trattamento. Non sono al momento noti gli effetti dell'olmesartan sulla mortalità e sulla morbidità. **Amlodipina (principio attivo di Bivis).** L'amlodipina, uno dei principi attivi di Bivis, è un antagonista dei canali del calcio che inibisce l'afflusso transmembrana degli ioni calcio, attraverso i canali potenziale-dipendenti di tipo L, nel cuore e nel muscolo liscio. Dati sperimentali indicano che l'amlodipina si lega ad entrambi i siti di legame, diidropiridinico e non diidropiridinico. L'amlodipina è relativamente selettiva verso i vasi, con un effetto maggiore sulle cellule muscolari lisce che su quelle cardiache. L'effetto antiipertensivo dell'amlodipina deriva da un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia arteriosa che comporta una riduzione delle resistenze periferiche e, quindi, della pressione arteriosa. Nei pazienti ipertesi, l'amlodipina determina una riduzione a lungo termine, dose-dipendente, della pressione arteriosa. Non sono riportati casi di ipotensione dopo la prima somministrazione, di tachifilassi nel corso di trattamenti prolungati o di ipertensione da rimbalzo all'interruzione improvvisa della terapia. Dopo somministrazione di dosi terapeutiche a pazienti ipertesi, l'amlodipina determina una sensibile riduzione della pressione arteriosa in posizione supina, seduta ed ortostatica. L'uso cronico di amlodipina non è associato a variazioni significative della frequenza cardiaca o dei livelli plasmatici di catecolamine. Nei pazienti ipertesi con funzionalità renale normale, dosi terapeutiche di amlodipina riducono la resistenza vascolare renale aumentando la velocità di filtrazione glomerulare ed il flusso plasmatico renale effettivo, senza variazioni della frazione di filtrazione o della proteinuria. Negli studi di emodinamica condotti in pazienti con insufficienza cardiaca e negli studi clinici basati su test di esercizio in pazienti con scompenso cardiaco di classe NYHA II-IV, l'amlodipina non ha determinato alcun deterioramento clinico, sulla base della tolleranza all'esercizio, della frazione di eiezione ventricolare sinistra e di segni e sintomi clinici. In uno studio controllato con placebo (PRAISE) avente lo scopo di valutare pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA III-IV, trattati con digossina, diuretici e ACE inibitori, l'amlodipina non ha causato alcun aumento del rischio di morte o del rischio combinato di mortalità e morbidità in pazienti con scompenso cardiaco. Uno studio di follow-up (PRAISE 2) ha evidenziato che l'amlodipina non aveva alcun effetto sulla mortalità totale o cardiovascolare in pazienti con scompenso cardiaco di classe III-IV di origine non ischemica. In questo studio, il trattamento con amlodipina era associato ad un aumento dell'edema polmonare, non necessariamente correlato ad un incremento della sintomatologia. **5.2 Proprietà farmacocinetiche. Bivis.** In seguito ad assunzione orale di Bivis, le concentrazioni plasmatiche massime di olmesartan e amlodipina sono raggiunte, rispettivamente, dopo 1,5-2 ore e 6-8 ore. La velocità di assorbimento e la quota assorbita delle due sostanze attive di Bivis sono equivalenti alla velocità ed alla quota successive alla assunzione dei due componenti come compresse separate. Il cibo non influenza la biodisponibilità dell'olmesartan e amlodipina da Bivis. **Olmesartan medoxomil (principio attivo di Bivis).** **Assorbimento e distribuzione.** L'olmesartan medoxomil è un pro-farmaco rapidamente convertito in un metabolita farmacologicamente attivo, olmesartan, dalle esterasi nella mucosa intestinale e nella circolazione portale durante l'assorbimento dal tratto gastrointestinale. Non vi è traccia di olmesartan medoxomil intatto o della catena laterale medoxomil intatta nel plasma o negli escreti. La biodisponibilità assoluta media dell'olmesartan, nella formulazione in compresse, è stata del 25,6%. Il picco medio di concentrazione plasmatica (C_{max}) dell'olmesartan viene raggiunto entro circa 2 ore dalla somministrazione per via orale di olmesartan medoxomil; le concentrazioni plasmatiche dell'olmesartan aumentano in modo approssimativamente lineare all'aumentare della dose orale singola fino a circa 80 mg. La somministrazione di cibo ha effetti minimi sulla biodisponibilità dell'olmesartan e, pertanto, l'olmesartan medoxomil può essere somministrato a digiuno o a stomaco pieno. Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica dell'olmesartan dipendenti dal sesso del paziente. L'olmesartan si lega fortemente alle proteine plasmatiche (99,7%), ma la possibilità di interazioni clinicamente significative da spiaz-

zamento del legame proteico tra olmesartan ed altri principi attivi ad elevato legame somministrati contemporaneamente, è bassa (come confermato dall'assenza di un'interazione clinicamente significativa tra olmesartan medoxomil e warfarin). Il legame dell'olmesartan con le cellule ematiche è trascurabile. Il volume di distribuzione medio dopo somministrazione endovenosa è di limitata entità (16–29 L). **Metabolismo ed eliminazione.** La clearance plasmatica totale dell'olmesartan è risultata pari a 1,3 L/h (CV, 19%), relativamente ridotta se confrontata al flusso epatico (ca. 90 L/h). Dopo assunzione orale di una singola dose di olmesartan medoxomil marcato con ^{14}C , il 10–16% della radioattività somministrata è stato eliminato con le urine (in gran parte entro le 24 ore successive alla somministrazione), mentre la restante radioattività è stata eliminata con le feci. In base a una biodisponibilità sistemica del 25,6%, si può calcolare che l'olmesartan assorbito venga eliminato per escrezione renale (per circa il 40%) e epatobiliare (per circa il 60%). Tutta la radioattività recuperata è stata identificata come olmesartan. Nessun altro metabolita significativo è stato identificato. Il circolo enteroepatico di olmesartan è minimo. Poiché una grande quantità di olmesartan è eliminata per via biliare, l'uso in pazienti con ostruzione biliare è controindicato (vedere paragrafo 4.3). L'emivita di eliminazione terminale dell'olmesartan varia tra 10 e 15 ore dopo somministrazioni ripetute per via orale. Lo stato stazionario è stato raggiunto dopo le prime somministrazioni e nessun ulteriore accumulo è stato rilevato dopo 14 giorni di somministrazioni ripetute. La clearance renale è stata di circa 0,5–0,7 L/h ed è risultata indipendente dalla dose. **Amlodipina (principio attivo di Bivis).** **Assorbimento e distribuzione.** Dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche, l'amlodipina è lentamente assorbita dal tratto gastrointestinale. L'assorbimento dell'amlodipina non è influenzato dall'assunzione concomitante di cibo. La biodisponibilità assoluta del composto immodificato è stimata tra il 64% e l'80%. I livelli plasmatici massimi sono raggiunti tra 6 e 12 ore dopo la somministrazione. Il volume di distribuzione è di circa 20 L/kg. La pKa dell'amlodipina è 8,6. Il legame alle proteine plasmatiche in vitro è approssimativamente del 98%. **Metabolismo ed eliminazione.** L'emivita di eliminazione plasmatica varia da 35 a 50 ore. I livelli plasmatici allo stato stazionario sono raggiunti dopo 7–8 giorni consecutivi. L'amlodipina è ampiamente metabolizzata a metaboliti inattivi. Circa il 60% della dose somministrata è escreta nelle urine, circa il 10% di questa in forma di amlodipina immodificata. **Olmesartan medoxomil e amlodipina (principi attivi di Bivis).** **Farmacocinetica in gruppi speciali di pazienti.** *Pazienti pediatrici (sotto i 18 anni di età):* Non sono disponibili dati farmacocinetici in pazienti pediatrici. *Anziani (età uguale o superiore a 65 anni):* Nei pazienti ipertesi, l'AUC dell'olmesartan allo stato stazionario è risultata incrementata di circa il 35% nei pazienti anziani (tra i 65 e i 75 anni) e di circa il 44% in pazienti molto anziani (≥ 75 anni) rispetto a pazienti più giovani (vedere paragrafo 4.2). Questo potrebbe essere correlato, almeno in parte, ad una riduzione media della funzionalità renale in questo gruppo di pazienti. Il regime posologico raccomandato nei pazienti anziani, tuttavia, è lo stesso, benché si debba osservare cautela nell'aumentare il dosaggio. Dopo assunzione orale di amlodipina, il tempo alla concentrazione plasmatica massima è comparabile nei pazienti giovani ed in quelli anziani. Nei pazienti anziani, la clearance dell'amlodipina tende a ridursi, con conseguente aumento dell'AUC e dell'emivita di eliminazione. *Alterata funzionalità renale:* Nei pazienti con funzionalità renale compromessa, l'AUC dell'olmesartan allo stato stazionario è risultata incrementata del 62%, 82% e 179% rispettivamente nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata e severa, rispetto ai controlli sani (vedere paragrafi 4.2, 4.4). L'amlodipina è ampiamente metabolizzata a metaboliti inattivi. Il 10% della sostanza è escreto immodificato nelle urine. Variazioni delle concentrazioni plasmatiche dell'amlodipina non sono correlate con il grado di compromissione renale. In questi pazienti, l'amlodipina può essere somministrata al dosaggio normale. L'amlodipina non è dializzabile. *Alterata funzionalità epatica:* Dopo somministrazione orale singola, i valori di AUC dell'olmesartan sono risultati maggiori del 6% e del 65%, rispettivamente, in pazienti con compromissione epatica lieve e moderata rispetto a soggetti con funzionalità epatica normale. La frazione libera di olmesartan a due ore dalla somministrazione è risultata 0,26% nei soggetti sani, 0,34% nei pazienti con alterazione lieve della funzionalità epatica e 0,41% in quelli con alterazione moderata della funzionalità epatica. Dopo somministrazione orale ripetuta in pazienti con compromissione epatica moderata, i valori di AUC dell'olmesartan sono risultati maggiori ancora del 65% rispetto a soggetti con funzionalità epatica normale. I valori medi di C_{max} dell'olmesartan sono simili nei pazienti con compromissione epatica e nei soggetti sani. L'olmesartan medoxomil non è stato studiato nei pazienti con alterazione severa della funzionalità epatica (vedere paragrafi 4.2, 4.4). Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica, la clearance dell'amlodipina è ridotta e l'emivita prolungata, determinando un aumento dei valori di AUC di circa il 40%–60% (vedere paragrafi 4.2, 4.4). **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** Sulla base del profilo di tossicità non clinica di ciascuna sostanza, non sono previste esacerbazioni di tossicità dell'associazione, poiché le due sostanze agiscono su differenti bersagli: il rene per l'olmesartan medoxomil ed il cuore per l'amlodipina. In uno studio di tossicità a dose ripetuta dell'associazione olmesartan medoxomil/amlodipina per tre mesi nel ratto, sono state osservate le seguenti alterazioni: riduzione dei parametri correlati all'esame emocromocitometrico e alterazioni

renali, entrambe riferibili ad olmesartan; alterazioni intestinali (dilatazione del lume e ispessimento diffuso della mucosa dell'ileo e del colon) surrenali (ipertrofia delle cellule corticali glomerulari e vacuolizzazione delle cellule corticali fascicolari) e ipertrofia dei dotti della ghiandola mammaria, riferibili ad amlodipina. Tali alterazioni non aumentano la tossicità esistente e precedentemente riportata individualmente per i due principi attivi, né comportano nuova tossicità, e non sono stati osservati effetti tossicologicamente sinergici. **Olmesartan medoxomil (principio attivo di Bivis).** In studi di tossicità cronica nel ratto e nel cane, l'olmesartan medoxomil ha mostrato di possedere effetti simili agli altri antagonisti recettoriali AT_1 e agli ACE inibitori: aumento dell'urea plasmatica (BUN) e della creatinina; riduzione del peso cardiaco; riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito); indicazioni istologiche di danno renale (lesioni rigenerative dell'epitelio renale, ispessimento della membrana basale, dilatazione tubulare). Questi effetti avversi causati dalle azioni farmacologiche dell'olmesartan medoxomil sono stati osservati anche in studi preclinici con altri antagonisti recettoriali AT_1 e ACE inibitori e possono essere ridotti dalla simultanea somministrazione orale di cloruro di sodio. In entrambe le specie sono stati osservati aumento dell'attività della renina plasmatica e ipertrofia/ipertrofia delle cellule iuxtaglomerulari del rene. Queste alterazioni, che sono un tipico effetto di classe degli ACE inibitori e degli antagonisti recettoriali AT_1 , sembrano non avere rilevanza clinica. Come con altri antagonisti recettoriali AT_1 , l'olmesartan medoxomil è stato visto aumentare l'incidenza delle rotture cromosomiche in colture cellulari in vitro. Nessun effetto rilevante è stato osservato in numerosi studi in vivo che hanno impiegato l'olmesartan medoxomil a dosi orali molto elevate, fino a 2.000 mg/kg. I dati complessivi di un esaustivo programma di genotossicità suggeriscono che l'olmesartan molto difficilmente possa presentare effetti genotossici in condizioni di uso clinico. L'olmesartan medoxomil non ha mostrato carcinogenicità, né in uno studio di due anni nei ratti, né in due studi di carcinogenicità a sei mesi nei topi transgenici. Negli studi riproduttivi nel ratto, l'olmesartan medoxomil non ha influenzato la fertilità e non vi sono state evidenze di teratogenicità. In comune con gli altri antagonisti dell'angiotensina II, la sopravvivenza della prole era ridotta dopo esposizione ad olmesartan medoxomil ed è stata osservata dilatazione della pelvi renale dopo esposizione delle fattrici durante le fasi avanzate della gravidanza e l'allattamento. In comune con altri agenti antiipertensivi, l'olmesartan medoxomil è stato visto essere più tossico nelle coniglie gravide che nelle femmine di ratto gravide, tuttavia non vi erano indicazioni di effetti fetotossici. **Amlodipina (principio attivo di Bivis).** Dati preclinici basati su studi convenzionali di tollerabilità farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale carcinogeno, non evidenziano speciali rischi per gli esseri umani. In studi animali relativi alla riproduzione nel ratto, sono stati osservati parto ritardato, difficoltà di travaglio e ridotta sopravvivenza fetale e neonatale dopo somministrazione di alti dosaggi. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti.** *Nucleo della compressa.* Amido di mais pregelatinizzato, Cellulosa microcristallina silificata (cellulosa microcristallina con diossido di silicio colloidale), Croscarmellose sodico, Magnesio stearato. *Rivestimento.* Alcool polivinilico, Macrogol 3350, Talco, Titanio diossido (E 171), Ferro (III) ossido giallo (E 172) (solo Bivis compresse rivestite con film 40 mg/5 mg e 40 mg/10mg), Ferro (III) ossido rosso (E 172) (solo Bivis compresse rivestite con film 40 mg/10 mg). **6.2 Incompatibilità.** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità.** 4 anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.** Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Bliester di OPA/alluminio/PVC/alluminio. Le confezioni contengono 14, 28, 30, 56, 90, 98, 10x28 o 10x30 compresse rivestite con film. Le confezioni con bliester divisibile per dose unitaria contengono 10, 50 e 500 compresse rivestite con film. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento.** Nessuna istruzione particolare. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** MENARINI INTERNATIONAL Operations Luxembourg S.A. - 1, Avenue de la Gare, L-1611 - Lussemburgo. *Concessionario per la vendita:* Laboratori Guidotti S.p.A. - Via Livornese 897, La Vettola - Pisa. **8. NUMERI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.**

BIVIS 20mg/5mg compresse rivestite con film:		BIVIS 40mg/5mg compresse rivestite con film:		BIVIS 40mg/10mg compresse rivestite con film:	
14	compresse AIC n. 038947014/M	14	compresse AIC n. 038947127/M	14	compresse AIC n. 038947230/M
28	compresse AIC n. 038947026/M	28	compresse AIC n. 038947139/M	28	compresse AIC n. 038947242/M
30	compresse AIC n. 038947038/M	30	compresse AIC n. 038947141/M	30	compresse AIC n. 038947255/M
56	compresse AIC n. 038947040/M	56	compresse AIC n. 038947154/M	56	compresse AIC n. 038947267/M
90	compresse AIC n. 038947053/M	90	compresse AIC n. 038947166/M	90	compresse AIC n. 038947279/M
98	compresse AIC n. 038947065/M	98	compresse AIC n. 038947178/M	98	compresse AIC n. 038947281/M
10x28	compresse AIC n. 038947077/M	10x28	compresse AIC n. 038947180/M	10x28	compresse AIC n. 038947293/M
10x30	compresse AIC n. 038947089/M	10x30	compresse AIC n. 038947192/M	10x30	compresse AIC n. 038947305/M
10	compresse AIC n. 038947091/M	10	compresse AIC n. 038947204/M	10	compresse AIC n. 038947317/M
50	compresse AIC n. 038947103/M	50	compresse AIC n. 038947216/M	50	compresse AIC n. 038947329/M
500	compresse AIC n. 038947115/M	500	compresse AIC n. 038947228/M	500	compresse AIC n. 038947331/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE. Data di prima autorizzazione: 28 aprile 2009. Data dell'ultimo rinnovo: _ **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.** Agosto 2010

Confezioni, prezzi e regime di dispensazione:

Bivis 28 cpr 20/5 mg e 40/5 mg (Classe A).
Prezzo al pubblico effettivo: 26,09 euro

Bivis 28 cpr 40/10 mg (Classe A).
Prezzo al pubblico effettivo: 28,58 euro



Associazioni Regionali
Cardiologi Ambulatoriali

4°

ARCAimaging



• MONASTIER DI TREVISO •
24-26 febbraio 2012