

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 16 N. 3 SETTEMBRE 2008

DIRETTORE RESPONSABILE

Sandro Fontana

COMITATO SCIENTIFICO

**Ferruccio Berti
Alberico Catapano
Salvatore Cocuzza
Antonio Curnis
Giovanni Fumo
Francesco Furlanello
Luigi Mansi
Sebastiano Marra
Igor Monducci
Paolo Mormino
Davide Terranova
Bruno Trimarco
Eugenio Uslenghi
Mario Verza
Massimo Volpe
Alfonso Zito**

COORDINAMENTO EDITORIALE

Manuele Marafioti

PROGETTO GRAFICO

Roberto De Gregorio

IMPAGINAZIONE

Kino – Torino

STAMPA

Stamperia Artistica Nazionale – Trofarello (To)

DIREZIONE E AMMINISTRAZIONE

**Centro Scientifico Editore
Via Borgone, 57
10139 Torino
Tel. 011 3853656
Fax 011 3853244
E-mail: cse@cse.it**

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. 40117152 intestato a Centro Scientifico Editore S.r.l., via Borgone 57, 10139 Torino. 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. Si prega di comunicare tempestivamente il cambio di indirizzo a Centro Scientifico Editore (tel. 011/385.36.56 - fax 011/385.32.44 - mail: cse@cse.it).

© by Centro Scientifico Editore S.r.l.

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.

In attesa di registrazione al Tribunale di Torino.

Finito di stampare nel mese di settembre 2008.



ARCA
Associazioni
Regionali
Cardiologi
Ambulatoriali

<http://www.arcanazionale.org>

PRESIDENTE NAZIONALE
Giovanni Battista Zito

PRESIDENTI REGIONALI

Abruzzo
Rocco D'Amato

Calabria
Giuseppe Putorti

Campania
Silvia Soreca

Emilia Romagna
Kamal Al Yassini

Lazio
Orazio Bonaccorso

Lombardia
Maurizio Marconi

Marche
Massimo Offidani

Piemonte
Damiano Casalucci

Puglia
Ettore Antoncecchi

Sardegna
Tonino Bullitta

Sicilia
Giuseppe D'Antoni

Toscana
Carlo Panesi

Trentino Alto Adige
Giovanni Fumo

Umbria
Maria Gabriella Pinzagli

Veneto
Anna Antonietta Puggioni

Sanofi 1

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 16 N. 3 SETTEMBRE 2008

LA RIVISTA DELLE

A SSOCIAZIONI

R E G I O N A L I

C A R D I O L O G I

A M B U L A T O R I A L I

EDITORIALE

- 117 UN NUOVO OBIETTIVO PER ARCA: LA RICERCA SCIENTIFICA
Achille Dato

RASSEGNE

- 119 PREVENZIONE DEL DANNO D'ORGANO NEL PAZIENTE IPERTESO: EFFETTO GENE-MEDIATO O SOLO DI ALCUNE CLASSI DI FARMACI?
I. Monducci
- 127 IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE DEL PAZIENTE IPERTESO: RUOLO PREDITTIVO COMPLEMENTARE DEL CONTROLLO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA E DELLA PROTEZIONE D'ORGANO
E. Orsini, C. Panesi
- 137 LE STATINE AD ALTO DOSAGGIO NELLA SINDROME CORONARICA ACUTA
T. Usmiani, S. Lollino, M. Levis, S. Marra

ARTICOLI ORIGINALI

- 145 IL RUOLO DELLA CARDIO-RM NELLO STUDIO DELL'INFARTO DEL MIOCARDIO CON SOPRASLIVELLAMENTO DEL TRATTO ST
V. Cospite, M. Guglielmo, D. Orlando, M. Caruso, M. Midiri, P. Assennato, A. Rotolo, E. Hoffmann

CASI CLINICI

- 151 IL DUBBIO IN MEDICINA: TALORA PAGA
A. Bianchi

ELETTROCARDIOGRAFIA

- 158 UN BIGEMINISMO ATRIALE E VENTRICOLARE: QUAL È IL MECCANISMO?
V. Carbone, C. Ciotola, G. Oreto

ECOCARDIOGRAFIA

- 163 LA VALVOLA AORTICA BICUSPIDE
C. Galizia, A. Adorni, C. Reverberi

CARDIOLOGIA NUCLEARE

- 169 PROGETTO NIDIAR (NON-INVASIVE NUCLEAR IMAGING NEL DIABETICO ASINTOMATICO AD ALTO RISCHIO)
M. Mazzanti

CARDIOLOGIA FORENSE

- 173 LA RESPONSABILITÀ DEL CARDIOLOGO: LE LINEE GUIDA E LA MANUALISTICA
P. Piras, A. Carboni
- 177 LA RESPONSABILITÀ DEL MEDICO DI BASE E LA CONDOTTA DOVEROSA
a cura di M.P. Savino

Sanofi 2

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 dell'iconografia.
7. Iconografia.

Bibliografia

Le voci bibliografiche vanno numerate progressivamente secondo l'ordine di citazione. I numeri di riferimento vanno inseriti nel testo in parentesi. 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 (fotografie in bianco e nero o stampe da computer ottenute con stampante laser) devono essere numerate con numeri arabi e identificate scrivendo sul retro a matita il nome del primo Autore e il numero della figura.

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:

Centro Scientifico Editore
Segreteria Redazionale
Cardiologia Ambulatoriale
Via Borgone, 57
10139 Torino
Tel. 011 3853656
Fax 011 3853244
E-mail: marafioti@cse.it

È necessario l'invio di 3 copie del testo e delle figure e di un dischetto contenente il testo, scritto con il programma word. In caso di invio via e-mail non sono necessarie copie cartacee.

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.

Un nuovo obiettivo per ARCA: la ricerca scientifica

Achille Dato

Direttore Centro Studi ARCA

Si incomincia giocando, si cresce lavorando. A questa regola di vita deve sottostare e lo fa con piacere ed entusiasmo anche un'associazione scientifica. L'ARCA, che con orgoglio riunisce gran parte della Cardiologia Ambulatoriale d'Italia, fa un salto di qualità. Il Consiglio Nazionale e il suo Presidente Giovanni B. Zito hanno, con visione lungimirante, deliberato di istituire il Centro Studi dell'associazione. Esso è costituito da 7 persone, inscindibilmente legate all'associazione, individuate e scelte perché esperte in settori particolari della sfaccettata galassia cardiologica ambulatoriale, più un Direttore che ha il compito di coordinare, stimolare e controllare la tempistica nella realizzazione dei programmi. In realtà, si tratta di amici, di altissimo spessore culturale, ma di ancor più alto valore umano, doti senza le quali sarebbe improponibile un progetto di tal genere perché invidie, gelosie, mancanza di generosità, eccesso di protagonismo, non possibile intercambiabilità determinerebbero l'implosione del gruppo.

Il progetto in questione nasce dalla considerazione che la Cardiologia del territorio, ponendosi tra la medicina generale e la cardiologia ospedaliero-universitaria, è il perno su cui ruotano lo screening e il follow-up dei pazienti cardiopatici, è il filtro che seleziona e invia pazienti, laddove indicato, per esecuzione di procedure diagnostiche o terapeutiche, cardiologiche e cardiocirurgiche, ma che assume in terapia e segue nella periodica valutazione coloro che non necessitano di ospedalizzazione, riprende in carico e segue coloro che siano stati dimessi, si interfaccia con la medicina del territorio in tale follow-up. È, in buona

sostanza, un collegamento indispensabile tra la medicina generalista e la cardiologia ospedaliera, la quale dovrà indirizzare competenze e risorse per prestazioni di livello più elevato, in un'ottica di economia che vede costi notevolmente minori per le prestazioni eseguite dalla specialistica ambulatoriale, a gestione sia diretta sia accreditata.

Ciò fa sì che un numero straordinario e crescente di pazienti sia in cura e per tempo indeterminato presso cardiologi del territorio.

Questo enorme, ma fino a oggi potenziale, patrimonio di dati può e deve costituire la base per ricerche osservazionali e cliniche in campo cardiologico, che possano dire la verità, incontestabilmente dimostrata da grandi numeri, su problemi aperti alla discussione e su quanto in futuro si porrà all'attenzione della comunità scientifica cardiologica. È però doveroso dire che, anche in passato, e senza un Centro Studi, l'ARCA aveva realizzato alcune ricerche di elevato valore scientifico e con buona consistenza numerica, ma ovviamente, senza la continuità che è lecito aspettarsi da oggi in poi. La Cardiologia Ambulatoriale, peraltro, come anche in un recente Editoriale di Damiano Casalucci sulla nostra rivista è scritto, ha già fatto un salto di qualità: i cardiologi di oggi sono sempre Cardiologi clinici, ma sono ormai, per preparazione specialistica secondo programmi conformi alle direttive europee, per esercizio quotidiano di pratiche di diagnostica strumentale che definire di 1° livello è riduttivo, per contatti con strutture di diagnostica di 2° e 3° livello nell'assistenza ai propri pazienti, per partecipazione a congressi e altri corsi di aggiornamento e

per la lettura di riviste specializzate, specialisti culturalmente completi, aggiornati e di elevata professionalità.

Il Centro studi dell'ARCA ha iniziato un percorso la cui prima stazione prevede l'individuazione e l'arruolamento di un consistente numero di persone che, per costanza, serietà, passione, disponibilità, attaccamento all'Associazione, costituiscano il nucleo di par-

tenza dei Ricercatori. A essi verrà sottoposto il programma di ogni indagine perché con il Loro lavoro, in tempi rapidi, si possano realizzare le ricerche già ideate dai Componenti del Centro Studi.

Questa prima fase è quasi completata. Confido che, sull'entusiasmo dei risultati, il nostro impegno crescerà, ma lo farà anche il numero di quanti parteciperanno alle nostre attività.

Prevenzione del danno d'organo nel paziente iperteso: effetto gene-mediato o solo di alcune classi di farmaci?§

Prevention of End-Organ Damage in Hypertensive Patients: Gene-Mediated Effect or Related to Just Some Pharmacological Classes?

I. Monducci

*Centro Studi ARCA, Responsabile Ambulatorio Cardiologico,
Centro Medico Privato Lazzaro Spallanzani, Reggio Emilia*

Abstract

L'ipertensione è una patologia poligenica, complessa a elevata prevalenza. È uno dei maggiori fattori di rischio per infarto miocardico, stroke, scompenso cardiaco, insufficienza renale e arteriopatia periferica. Diverse caratteristiche fisiologiche, biochimiche e anatomiche contribuiscono, attraverso una serie di complesse interazioni con i vari sistemi regolatori, che spesso hanno opposti effetti, a mantenere l'"omeostasi" pressoria. I farmaci antipertensivi riducono i valori pressori agendo su singoli bersagli specifici all'interno di questi sistemi. È quindi spesso difficile individuare la corretta terapia per ogni paziente tenuto conto che la risposta terapeutica non è sempre prevedibile basandosi solo sulle caratteristiche del paziente. La farmacogenetica si prefigge di comprendere come le variazioni genetiche possano condizionare l'efficacia terapeutica del farmaco. I polimorfismi dei geni che codificano enzimi metabolizzatori, trasportatori, recettori e modulatori dei canali ionici possono modificare la risposta al trattamento nel singolo individuo. La personalizzazione del trattamento farmacologico basandosi sulle caratteristiche genetiche del singolo individuo consentirebbe di ottenere una maggior efficacia terapeutica con minore incidenza di effetti collaterali e una significativa riduzione del danno d'organo.

Parole chiave: Ipertensione arteriosa; Farmacogenetica; Danno d'organo

Hypertension is a complex disease with a high prevalence. It is a risk factor for myocardial infarction, stroke, congestive heart failure, end-stage renal disease, and peripheral vascular disease. Many physiological, biochemical, and anatomical traits contribute to an individual's blood pressure level, which is homeostatically maintained through complex interactions of interrelated systems that exert redundant and counterbalancing pressor and depressor effects. Antihypertensive drugs lower blood pressure by acting on specific targets within these systems. Finding the most appropriate pharmacological treatment for an individual patient is difficult as the response cannot be predicted by patient characteristics such as age, gender, or body mass index. Pharmacogenetics aims to understand how genetic variations contribute to variation in response to medication. Polymorphisms in genes that encode for drug-metabolizing enzymes, drug transporters, drug receptors, and ion channels can alter the response of drug treatment in an individual. Targeting treatment to the genetic components may enhance treatment efficacy and improve the overall benefit, resulting in more effective blood pressure control and a lower incidence of hypertension-related target organ damage.

Key words: Hypertension; Pharmacogenetics; Target organ damage

§Relazione al IX Congresso Nazionale ARCA "Giovanni Sodano",
S. Margherita di Pula (CA), 21-24 maggio 2008

L'American Heart Association ha messo le ricerche basate sul principio del genomewide screening (GWS) ai primi posti nella "top ten" dei risultati scientifici più significativi del 2007. Infatti, grazie alle informazioni di sequenza derivate dal Progetto Genoma Umano,¹ oggi i ricercatori sono in grado di riprodurre su pochi chip l'intero genoma e le sue varianti. Negli ultimi mesi sono apparsi studi di associazione tra SNPs (single nucleotide polymorphisms) nel DNA e fenotipi riscontrati con maggior frequenza in diverse patologie, fornendo validi indizi per lo studio del diabete, del morbo di Crohn, del carcinoma della prostata, del lupus eritematoso sistemico, delle coronaropatie e dell'ipertensione² (Figura 1). L'ipertensione è uno dei maggiori fattori di rischio per sviluppo di malattie cardio- e cerebrovascolari. Studi su popolazioni di vari Paesi dimostrano che solo il 25% degli ipertesi ha la pressione arteriosa normalizzata dalla terapia. L'estrema eterogeneità dell'ipertensione rispetto ai meccanismi, i quadri fisiopatologici, le complicanze d'organo e le risposte alla terapia costituiscono una delle cause di questo insuccesso. Negli ultimi anni, è stato dimostrato che diversi geni influenzano l'ipertensione arteriosa e le loro diverse mutazioni condizionano la risposta alla terapia medica e l'instaurarsi del danno d'organo.^{3,4}

SUSCETTIBILITÀ GENETICA AL DANNO D'ORGANO

Un'ipotesi riguardante il meccanismo attraverso il quale i geni possono contribuire allo sviluppo del danno d'organo nell'ipertensione⁵ è illustrata nella Figura 2. In prima istanza, possono essere presenti geni che non influenzano direttamente la pressione, ma che possono essere direttamente responsabili del danno d'organo (gene 1). L'ipertensione, se presente per altre cause, può semplicemente aggravare o accelerare l'effetto di questi geni nello sviluppo del processo patologico primitivo (Figura 1, linea tratteggiata). Come seconda possibilità, vi possono essere geni che hanno un effetto diretto sulla pressione arteriosa e, di conseguenza, contribuire allo sviluppo del danno d'organo (gene 2). Come terza possibilità, vi possono essere geni che contribuiscono al danno d'organo sia attraverso effetti diretti sulla pressione sia con percorsi diversi dall'aumento dei valori pressori (gene 3). Il potenziale di fattori patogenetici e meccanismi patologici alla base dell'ipertensione che portano al danno d'organo è amplificato dall'osservazione che molte sostanze con effetto vasocostrittore, anti-natriuretico e neurotrasmettitori (in particolare l'angiotensina II, la norepinefrina e l'endotelina) non solo determinano un aumento pressorio, ma stimolano anche il rimodellamento e la crescita,⁶ che sono fattori riconosciuti di complicanze cardio-, micro- e macrovascolari dell'ipertensione.^{7,8} A eccezione dell'ipertrofia cardiaca, la maggior parte delle altre compli-

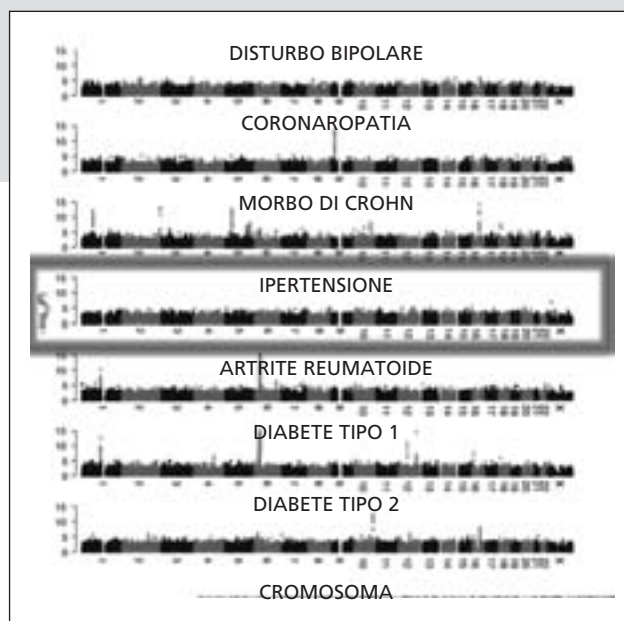


Figura 1. Studio di associazione genomica su 1400 casi di sette comuni patologie e 3000 controlli condivisi (modificata da The Wellcome Trust Case Control Consortium. *Nature* 2004;431).

canze dell'ipertensione a carico degli organi bersaglio è conseguenza di una cronica ischemia legata ad aterosclerosi delle arterie deputate al flusso cardiaco nei vari organi e arteriolosclerosi delle piccole arterie muscolari, di resistenza, all'interno dei vari organi bersaglio (vasi, cuore, rene, cervello).

FARMACOGENETICA O FARMACOGENOMICA?

Lo studio del ruolo dei geni nella risposta ai farmaci è la farmacogenetica. Il termine *farmacogenetica* è stato introdotto nel 1959 da Friedrich Vogel e può

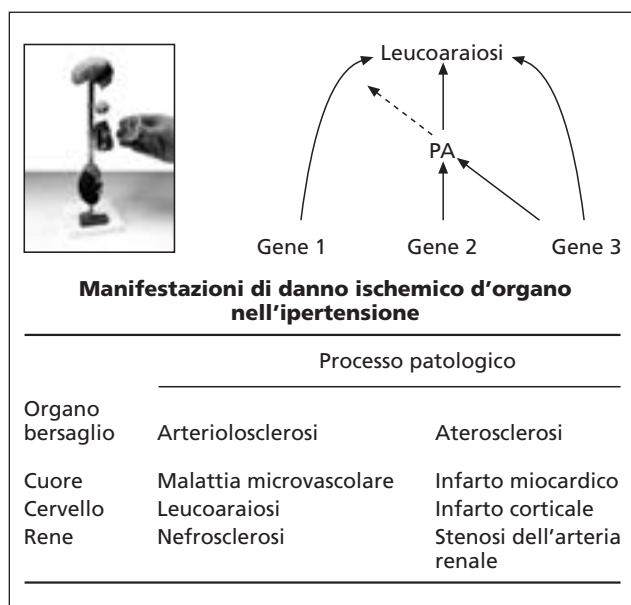


Figura 2. Genetica dell'ipertensione e delle complicanze nell'organo bersaglio e risposta alla terapia (modificata da Turner ST, Boerwinkle E. *Circulation* 2000;102:IV-40-IV-45).

essere definito come "lo studio della variabilità di risposta a un farmaco dovuta a fattori genetici ereditari, negli individui o a livello di popolazione". Dopo il completamento dello Human Genome Project e grazie allo sviluppo di tecnologie ad alta capacità (o *high throughput*) per l'analisi del DNA (come DNA microarray o DNA chip), la disciplina della farmacogenetica si è trasformata in *farmacogenomica*. Qual è l'impatto della farmacogenomica sul trattamento farmacologico del futuro? Il potenziale della farmacogenomica è nell'identificare pazienti con la stessa diagnosi che però sono geneticamente diversi riguardo alla loro risposta ai farmaci in termini di efficacia e reazioni avverse. Pazienti con un profilo farmacogenetico sfavorevole dovranno essere trattati con farmaci alternativi o con dosi diverse. Individui con un profilo farmacogenetico compatibile con una risposta favorevole potranno essere trattati con farmaci e dosi convenzionali (Figura 3). È risaputo, poi, che pazienti differenti rispondono in modo diverso allo stesso farmaco. Queste differenti risposte sono spesso più evidenti nei membri di una popolazione che nella stessa persona in momenti

diversi della vita (o tra gemelli omozigoti).⁹ La presenza di ampie differenze nella popolazione con piccole variabilità intrapaziente è correlata all'ereditarietà, che determina una diversa risposta al farmaco. Si può stimare che siano variabilità genetiche di risposta ed effetti terapeutici che variano dal 20% al 95%.¹⁰ Sebbene molti fattori non genetici possano influenzare l'efficacia dei farmaci (età, funzionalità dei vari organi, terapie concomitanti, interazioni tra farmaci e natura della malattia), vi sono numerosi esempi di casi di differenze interindividuo nella risposta ai farmaci legate ai geni che codificano gli enzimi legati al metabolismo, al trasporto e al target dei farmaci stessi. Ad esempio, circa tre quarti degli individui di razza bianca e la metà degli individui di razza nera hanno un'impossibilità genetica di esprimere funzionalmente il CYP3A5.¹¹ La mancanza di un CYP3A5 funzionale può essere spesso non evidente perché molti farmaci metabolizzati dal CYP3A5 sono ugualmente metabolizzati dal CYP3A4, presente invece in tutti i pazienti. Per i farmaci metabolizzati in modo uguale da entrambi

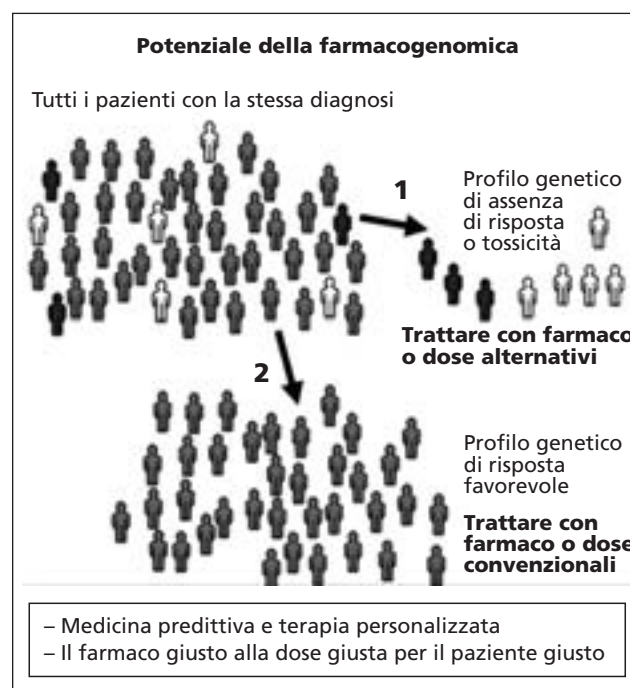


Figura 3. Potenziale della farmacogenomica.

gli enzimi, il metabolismo complessivo è dato dalla somma della parte legata al CYP3A4 e quella legata al CYP3A5. Variazioni genetiche nei recettori dei farmaci possono avere una profonda ripercussione sull'efficacia del farmaco (Figura 4).¹²

I GENI "CANDIDATI"

Tenuto conto della possibilità che l'ipertensione essenziale sia una malattia poligenica, sono stati presi in considerazione differenti geni "candidati" nella patogenesi di questa malattia. I geni "candidati" per gli studi di interazione tra farmaco e gene sono quelli che codificano i componenti di un sistema che è farmacologicamente influenzato da un farmaco antipertensivo. Altri geni "candidati" possono essere quelli che codificano i componenti del sistema di contro-regolazione. Esempi di geni "candidati" per lo studio di farmaci antipertensivi sono quelli del sistema renina-angiotensina, ad esempio: angiotensinogeno (AGT), enzima

di conversione dell'angiotensina (ACE) e recettori tipo 1 dell'angiotensina II (AGTR1). I livelli plasmatici di AGT sono significativamente elevati nei soggetti con allele AGT 235T e nei soggetti con ACE D-allele sono presenti elevati livelli sierici di ACE. Geni "candidati" per altri sistemi regolatori della pressione sono l' α -adducina (ADD1) e la subunità β -3 della G-proteina (GNB3).¹³ Negli ultimi anni sono stati pubblicati diversi studi di farmacogenomica dell'ipertensione. Qui seguito vedremo di analizzarne brevemente alcuni tra i più significativi.

Gene α -adducina (ADD1)

L'adducina è una proteina eterodimerica del citoscheletro formata da 3 subunità (α , β e γ). Favorisce il legame dell'actina alla spectrina e può essere coinvolta nel trasporto ionico attraverso il citoscheletro dell'actina e nella modulazione dell'attività di pompa Na^+/K^+ .^{14,15} I portatori dell'allele 460Trp (variante alle-

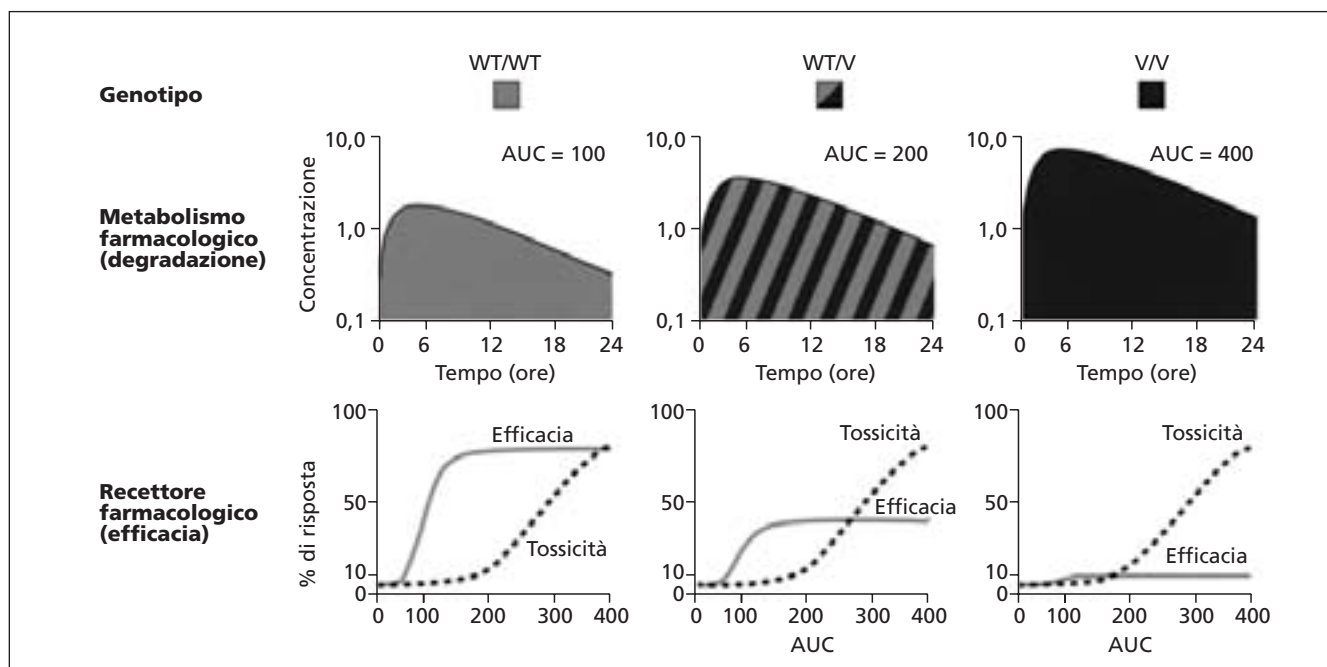


Figura 4. Farmacogenomica: disponibilità farmacologica, bersagli farmacologici ed effetti avversi (modificata da Evans WE, McLeod HL. *N Engl J Med* 2003;348:538-549).

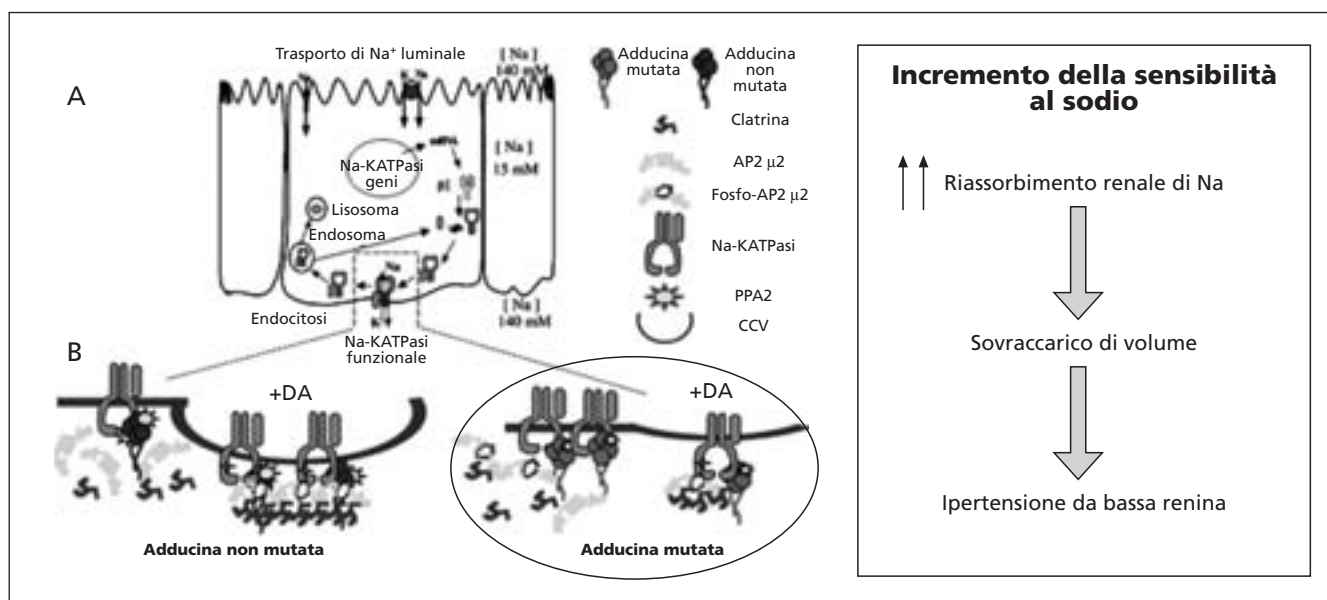


Figura 5. Influenza del polimorfismo dell' α -adducina sull'endocitosi dell'NA-K e sul riassorbimento renale di Na (modificata da Bianchi G, et al. *Hypertension* 2005;45:331-340).

lica) del gene α -adducina (ADD1), localizzato sul cromosoma 4p16.3, mostrano un'incrementata attività di pompa Na^+/K^+ e di conseguenza un incrementato riassorbimento tubulare del Na^+ in confronto ai portatori omozigoti dell'allele Gly460 (*wild type allele*).^{16,17} Inoltre, questo polimorfismo è stato associato ad aumentata sensibilità al sodio, che è sicuramente un rischio conosciuto di eventi cardiovascolari (Figura 5).¹⁸ Nel Rotterdam Scan Study,¹⁹ è stato riscontrato un aumento dell'IMT (spessore medio intimale) a livello dell'arteria carotide comune con conseguente aumento del rischio di stroke e infarto miocardico nei portatori dell'allele 460Trp. Un IMT aumentato è stato riscontrato nei portatori di variante genetica, soprattutto nei soggetti ipertesi (Figura 6).²⁰ Negli stessi soggetti sono stati documentati un aumento della LVM (massa ventricolare sinistra)²¹ e un rischio incrementale di malattia coronarica.²² Ciò suggerisce che una sovrapposizione di fattori genetici determini una maggior morbilità per ipertensione, stroke e infarto miocardico. I soggetti ipertesi portatori della variante allelica e trattati con diuretici erano a minor rischio di stroke e infarto miocardico rispetto a pazienti trattati con diversa strategia terapeutica.

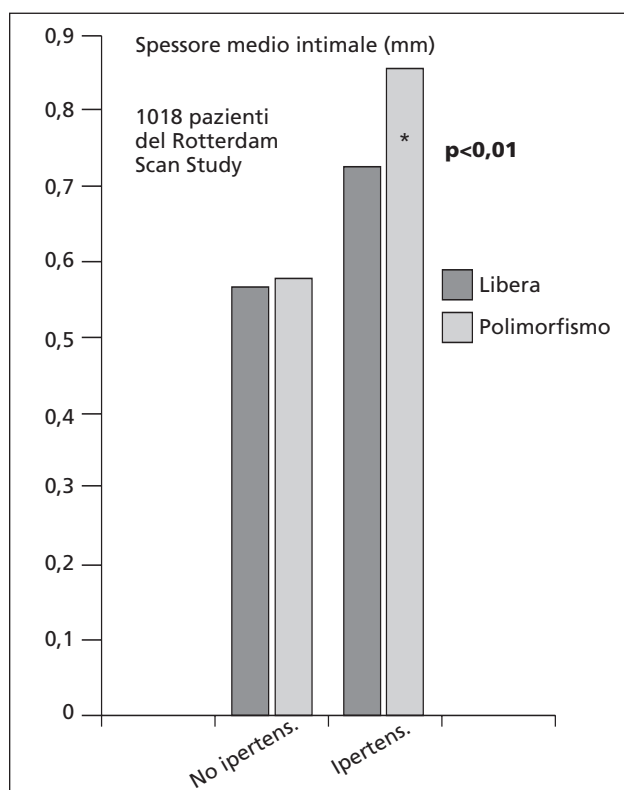


Figura 6. Polimorfismo dell' α -adducina e arterie carotidi nell'ipertensione (modificata da van Rijn MJ, et al. *Stroke* 2006;37:2930-2934).

Gene ACE I/D

Il sistema renina-angiotensina sembra essere coinvolto nella fisiopatologia delle malattie cardiovascolari regolando sia la pressione arteriosa sia il bilancio idroelettrolitico che è alla base della patogenesi dell'ipertensione essenziale. Per questo motivo, i geni codificati come componenti di questo sistema sono "candidati" agli studi genetici dell'ipertensione essenziale. La clonazione dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) ha reso possibile l'identificazione di un polimorfismo di delezione (D)/inserzione (I) che sembra associato a differenti livelli di attività dell'ACE sierico.^{23,24} Il genotipo DD associato ai più alti livelli di ACE è stato identificato come un nuovo fattore di rischio per infarto miocardico e cardiomiopatia dilatativa e ipertrofica. L'ipertrofia ventricolare sinistra (LVH) è considerata conseguenza di un sovraccarico di pressione.²⁵ Recenti osservazioni epidemiologiche hanno dimostrato che molti soggetti con LVH sono normotesi, suggerendo l'esistenza di altri fattori oltre a quelli legati al solo sovraccarico emodinamico che possano contribuire all'instaurarsi di LVH. Il polimorfismo di delezione del gene ACE è associato a un aumentato riscontro ecocardiografico di LVH. I pazienti omozigoti per la delezione (DD) sono caratterizzati da un maggior incremento della massa ventricolare sinistra (LVM) e dall'aumentato rischio di sviluppare LVH (LVMI >125 g/m²) di pazienti eterozigoti (ID) e omozigoti (II) per inserzione (Figura 7). Questi dati sono in accordo con studi precedenti, suggerendo che l'omozigosi per l'allele D può rappresentare un fattore di rischio per LVH.²⁶ Sembra quindi che i genotipi ACE svolgano un ruolo fondamentale nel modulare la risposta ipertrofica allo stress miocardico. L'ACE svolge molte funzioni correlate e non al sistema renina-angiotensina. La principale funzione dell'ACE è considerata essere l'attivazione proteolitica dall'angiotensina I all'angiotensina II, ritenuta un fattore di crescita per le cellule muscolari lisce e stimolante la sintesi di collagene tipo I e tipo III nelle cellule miocardiche interstiziali. Per questo motivo, i pazienti omozigoti per delezione del gene ACE, caratterizzati da un aumento sierico dell'attività ACE, possono sviluppare LVH sia in conse-

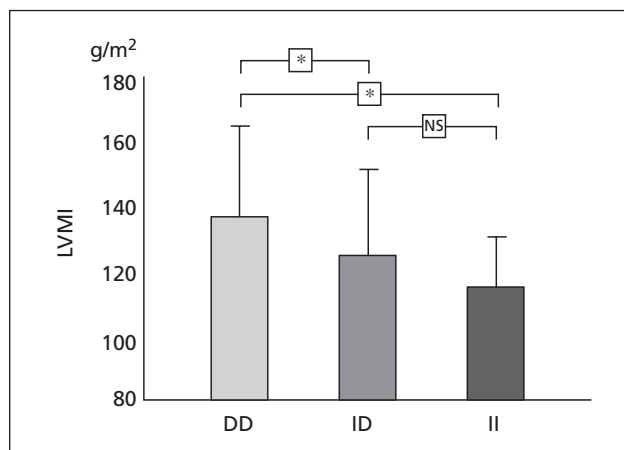


Figura 7. Polimorfismo della delezione del gene dell'enzima di conversione dell'angiotensina e ipertrofia ventricolare sinistra in pazienti dell'Italia del Sud (modificata da Perticone F, et al. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:365-369).

guenza a un'ipertrofia miocitica secondaria a ispessimento della tonaca media dei vasi di resistenza sia per accumulo interstiziale di collagene sintetizzato attivamente dai fibroblasti cardiaci. L'angiotensina II potrebbe quindi essere direttamente responsabile dell'ipertrofia dei miociti ventricolari.

Gene NPPA

Il gene NPPA (precursore del polipeptide natriuretico atriale A) è un "candidato" attraente per le ricerche di farmacogenetica. Localizzato sul cromosoma 1p36, il gene NPPA codifica il precursore da cui deriva il polipeptide natriuretico atriale (ANP), che controlla il volume dei fluidi extracellulari e l'omeostasi elettrolitica funzionando come un diuretico naturale.²⁷ Precedenti ricerche hanno dimostrato l'associazione fra ANP e il gene NPPA con eventi cardiovascolari come stroke, scompenso cardiaco, ipertrofia ventricolare sinistra, coronaropatia e ipertensione, nonché fattori di rischio cardiovascolari come insulino-sensibilità e insulino-resistenza.²⁸ Nello studio GENHAT (Genetics of Hypertension Associated Treatment), i pazienti con genotipi minori NPPA (NPPA G664AE, NPPA T2238C) randomizzati a terapia diuretica con clortalidone hanno

avuto esiti differenti riguardo a sette parametri di malattie cardiovascolari rispetto al gruppo randomizzato a differenti classi di farmaci antipertensivi.²⁹ Questo studio ha messo in evidenza che l'associazione della variante NPPA T2238C con coronaropatia, stroke, mortalità cardiovascolare e mortalità per tutte le cause è superiore nel gruppo trattato con amlodipina rispetto al gruppo trattato con clortalidone. Tenuto conto dell'azione diuretica dell'ANP, è possibile che individui ad alto rischio genotipico trattati con diuretici abbiano avuto esiti più favorevoli rispetto ai controlli che assumevano altre classi di antipertensivi. Meccanicisticamente, è possibile che i portatori di allele minore C del NPPA T2238C abbiano un'impropria produzione di ANP il cui effetto è ridotto dal trattamento con diuretici.³⁰

UNO SGUARDO AL FUTURO

In un prossimo futuro è auspicabile la possibilità di utilizzare il profilo genetico del paziente per determinare l'ottimale intervento terapeutico per una determinata strategia terapeutica "personalizzata" sulla condizione clinica del paziente stesso (Figura 8).³¹ Nel febbraio 2008 ha preso il via il progetto HYPERGENES, coordinato dall'Università degli Studi di Milano in collaborazione con ricercatori di diverse nazioni tra cui Inghilterra, Svizzera, Francia e Cina, per il quale l'Unione Europea ha stanziato un finanziamento di dieci milioni di euro. Il progetto ha lo scopo di definire una valida correlazione del rischio di patologie vascolari e renali con specifiche mappe genetiche. Grazie alla tecnologia del GWS sarà possibile analizzare più di un milione di SNPs in migliaia di pazienti sani e ipertesi dei principali gruppi etnici e definire un algoritmo di predizione del rischio per l'ipertensione integrando le analisi genetiche con informazioni cliniche e ambientali. Da valutare, infine, l'utilità clinica ovvero il bilancio reale tra costi e benefici di introdurre la tecnologia GWS nella pratica ospedaliera. Che cosa fare quando un paziente risulta a rischio per una malattia? Non vi sono ancora studi di impatto dei test GWS sulla salute, ad esempio se la consapevolezza di avere

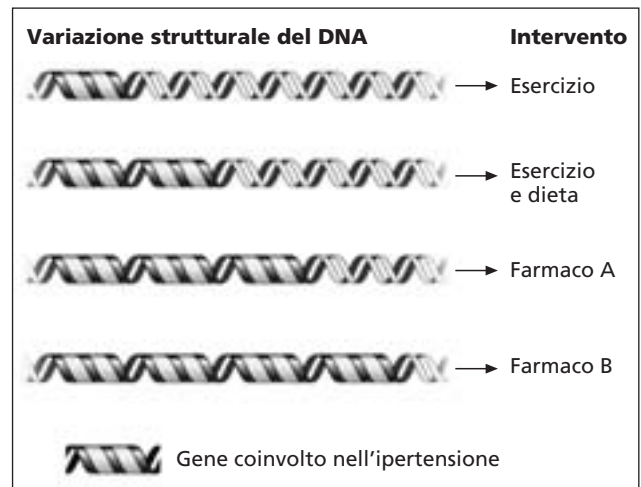


Figura 8. Variabilità genomica strutturale e medicina personalizzata (modificata da Lee C, et al. *N Engl J Med* 2008;358:740-741).

un rischio genetico motivi i pazienti a seguire più scrupolosamente i consigli del medico. Di contro, un test negativo potrebbe indurre un eccessivo senso di rassicurazione e scoraggiare il paziente a seguire misure preventive. Sono evidenti le implicazioni pratiche di queste scoperte, ma occorre mettere in guardia da conclusioni troppo affrettate: anche se, purtroppo, alcune aziende stanno già mettendo in vendita i test per la ricerca dei marcatori genetici da poco individuati, ci vorranno anni prima che ne siano verificate l'attendibilità e l'utilità clinica. Per ora, gli studi di GWS sono soprattutto preziosi generatori di ipotesi scientifiche su cui lavorare e non macchine per sfornare test di screening per la popolazione generale, di difficile interpretazione e valutazione.

Bibliografia

1. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004;431
2. The Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007;447
3. Schulz UG, Flossmann E, Rothwell PM. Heritability of ischemic stroke in relation to age, vascular risk factors, and subtypes of incident stroke in population-based studies. *Stroke* 2004;35:819-824
4. Kondo T, Toyoshima H, Tsuzuki Y, et al. Familial aggregation and coaggregation of history of hypertension and stroke. *J Hum Hypertens* 2005;19:119-125

5. Turner ST, Boerwinkle E. Genetics of hypertension, target-organ complications, and response to therapy. *Circulation* 2000;102:IV-40-IV-45
6. Berk B, Alexander R. Biology of the vascular wall in hypertension. In: Brenner B (ed). *The Kidney*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1996:2049-2070
7. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126
8. Heagerty A, Aalkjaer C, Bund S, et al. Small artery structure in hypertension: dual processes of remodeling and growth. *Hypertension* 1993;21:391-397
9. Vesell ES. Pharmacogenetic perspectives gained from twin and family studies. *Pharmacol Ther* 1989;41:535-552
10. Kalow W, Tang BK, Endrenyi I. Hypothesis: comparisons of inter- and intra-individual variations can substitute for twin studies in drug research. *Pharmacogenetics* 1998;8:283-289
11. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis for polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet* 2001;27:383-391
12. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics – drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003;348:538-549
13. Schelleman H. Antihypertensive drug-gene interactions and cardiovascular outcomes. *Optima Grafische Communicatie*, Rotterdam 2006:33-54
14. Manunta P, Barlassina C, Bianchi G. Adducin in essential hypertension. *FEBS Lett* 1998;430:41-44
15. Hughes CA, Bennett V. Adducin: a physical model with implications for function in assembly of spectrin-actin complexes. *J Biol Chem* 1995;270:18990-18996
16. Glorioso N, Filigheddu F, Cusi D, et al. α -Adducin 460Trp allele is associated with erythrocyte Na transport rate in North Sardinian primary hypertensives. *Hypertension* 2002;39:357-362
17. Manunta P, Cusi D, Barlassina C, et al. α -Adducin polymorphisms and renal sodium handling in essential hypertensive patients. *Kidney Int* 1998;53:1471-1478
18. Bianchi G, Ferrari P, Staessen JA. Adducin polymorphism. Detection and impact on hypertension and related disorders. *Hypertension* 2005;45:331-340
19. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96:1432-1437
20. van Rijn MJ, Bos MJ, Yazdanpanah M, et al. α -Adducin polymorphism, atherosclerosis, and cardiovascular and cerebrovascular Risk. *Stroke* 2006;37:2930-2934
21. Morrison AC, Bray MS, Folsom AR, Boerwinkle E. ADD1 460W allele associated with cardiovascular disease in hypertensive individuals. *Hypertension* 2002;39:1053-1057
22. Soubrier F, Alhenc-Gelas F, Hubert C, et al. Two putative active centers in human angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:9386-9390
23. Harrap SB, Davidson HR, Connor JM, et al. The angiotensin I converting enzyme gene and predisposition to high blood pressure. *Hypertension* 1993;21:455-460
24. Parato VM. Ipertensione arteriosa e prevenzione del danno d'organo. *Cardiologia Ambulatoriale* 2007;1:2-7
25. Perticone F, Ceravolo R, Cosco C, et al. Deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene and left ventricular hypertrophy in southern Italian patients. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:365-369
26. Ackermann U. Structure and function of atrial natriuretic peptides. *Clin Chem* 1986;32:241-247
27. Kato N, Sugiyama T, Morita H, et al. Genetic analysis of the atrial natriuretic peptide gene in essential hypertension. *Clin Sci (Lond)* 2000;98:251-258
28. Arnett DK, Boerwinkle E, Davis BR, et al. Pharmacogenetic approaches to hypertension therapy: design and rationale for the Genetics of Hypertension Associated Treatment (GenHAT) study. *The Pharmacogenomics Journal* 2002;2:309-317
29. Lynch AJ, Boerwinkle E, Barry R, et al. Pharmacogenetic association of the NPPA T2238C genetic variant with cardiovascular disease outcomes in patients with hypertension. *JAMA* 2008;299:296-307
30. Lee C, Morton CC. Structural genomic variation and personalized medicine. *N Engl J Med* 2008;358:740-741

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Igor Monducci
Via San Girolamo, 5
42100 Reggio Emilia
Tel. e Fax: 0522-434865
Cell.: 335-6563535
E-mail: i.monducci@tin.it

Il rischio cardiovascolare del paziente iperteso: ruolo predittivo complementare del controllo della pressione arteriosa e della protezione d'organo

Cardiovascular Risk in Hypertensive Patients: Complementary Role of Blood Pressure Control and Organ Damage Protection

E. Orsini, C. Panesi*

ASL 5 Pisa, U.O. Malattie Cardiovascolari, Ospedale "F. Lotti", Pontedera (Pisa); Centro Studi ARCA

*Cardiologo Ambulatoriale ASL 5, Pisa

Abstract

Le malattie cardiovascolari detengono il primo posto fra le cause di morte nei Paesi occidentali. L'ipertensione arteriosa è un fattore di rischio maggiore per patologie cardiovascolari e renali. Considerata l'elevata prevalenza nella popolazione generale, è giustificato ritenere l'ipertensione arteriosa la prima causa di morte nel mondo. Il rischio di stroke, cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco e insufficienza renale, fatali e non fatali, è direttamente proporzionale ai valori pressori sistolo-diastolici entro un ampio range che inizia a 115/75 mmHg e raddoppia per ogni incremento di 20/10 mmHg della pressione. Il rischio cardiovascolare degli ipertesi può essere ridotto, anche se non completamente normalizzato, mediante il controllo efficace della pressione arteriosa. Le attuali linee guida raccomandano il raggiungimento di un target pressorio <140/90 mmHg in tutti gli ipertesi e <130/80 mmHg nei gruppi ad alto rischio, attraverso l'impiego di farmaci per i quali è stato accertato un impatto favorevole sul rischio cardiovascolare (diuretici, β -bloccanti, calcio antagonisti, ACE-inibitori, inibitori recettoriali dell'angiotensina). I farmaci antipertensivi differiscono tuttavia estesamente fra loro, non soltanto per potenza di azione, tollerabilità e farmacocinetica, ma soprattutto per gli effetti peculiari che esercitano sul profilo metabolico e su importanti end-point intermedi (proprietà antiaritmiche, anti-aterosclerotiche, funzione endoteliale, ipertrofia cardiaca, nefroprotezione), che complessivamente conferiscono ai nuovi agenti antipertensivi, rispetto ai diuretici e ai β -bloccanti, spiccate caratteristiche di protezione d'organo. Soltanto a parità di efficacia, tollerabilità e azioni positive sul danno d'organo è giustificato scegliere i farmaci meno costosi.

Parole chiave: Ipertensione arteriosa; Rischio cardiovascolare; Terapia antipertensiva

Cardiovascular diseases are the first cause of death in Western countries. Arterial hypertension is an important risk factor for both cardiovascular and renal diseases. Due to the large prevalence in the general population, high blood pressure could be listed as the first cause of death worldwide. The risks of stroke, coronary heart disease, heart failure and chronic kidney disease are positively correlated with increases of systo-diastolic blood pressure within a wide range beginning at 115/75 mmHg and doubling with each 20/10 mmHg rise in pressure. Antihypertensive treatment translates into significant reductions of cardiovascular risk. The goal of treatment is a blood pressure <140/90 mmHg in all patients and <130/80 mmHg in high-risk populations. Five classes of antihypertensive agents (thiazide diuretics, β -blockers, calcium antagonists, ACE-inhibitors, and angiotensin receptor antagonists), with a documented positive role on cardiovascular outcomes, are suitable for the initiation and maintenance of treatment. However, antihypertensive drugs have specific properties on the metabolic profile and several important intermediate end-points, such as lipid and glyemic control, insulin resistance, endothelial function, atherosclerosis process, and renal function. These properties confer to newer antihypertensive agents an additional positive role on organ damage protection compared with diuretics and β -blockers.

Key words: Arterial hypertension; Cardiovascular risk; Antihypertensive agents

INTRODUZIONE

Le malattie cardiovascolari detengono il primo posto, nei Paesi occidentali, fra le cause di morte e hanno una prevalenza destinata ad accrescersi nei prossimi decenni, a causa dell'aumento dell'età media della popolazione e dell'insoddisfacente controllo dei principali fattori di rischio. In Italia, nel 2001 il 42,2% delle morti è stato causato da patologie cardiovascolari.¹ Tra le malattie cardiovascolari, senza dubbio la cardiopatia ischemica, l'ictus e lo scompenso cardiaco esercitano l'impatto epidemiologico, clinico, sociale ed economico più rilevante. L'infarto miocardico acuto costituisce la principale causa di mortalità cardiocircolatoria (13%). I dati dello studio MONICA, oltre tutto, indicano che il numero di eventi coronarici acuti, dopo una riduzione nei decenni precedenti, è aumentato del 5% nel periodo 1990-2000.² Anche l'ictus, responsabile nel 2001 dell'11,7% delle morti cardiocircolatorie,¹ secondo stime prospettiche ha una prevalenza in crescita progressiva. Preoccupante è inoltre l'enorme impatto sociale ed economico dell'invalidità conseguente all'ictus non fatale. Anche i dati epidemiologici sullo scompenso cardiaco, patologia cronica gravata da elevata mortalità, alto tasso di invalidità ed enorme assorbimento di risorse, generano una grande preoccupazione, a causa dei dati allarmanti di prevalenza nelle diverse fasce di età (5-12%) e del forte incremento di nuovi casi negli ultimi anni (oltre il 14% nel periodo 1999-2004).³

L'ipertensione arteriosa è considerata un fattore di rischio maggiore per le malattie cardiovascolari e condivide, insieme agli altri fattori di rischio noti, un ruolo centrale nella patogenesi degli eventi cerebrovascolari, delle malattie coronariche, dello scompenso cardiaco, delle arteriopatie periferiche e dell'insufficienza renale (Figura 1). Considerata l'alta prevalenza dell'ipertensione arteriosa nella popolazione generale (circa un terzo della popolazione adulta ne è affetto, con una prevalenza che raggiunge il 65% oltre i 60 anni),⁴ si può ben comprendere perché l'Organizzazione Mondiale della Sanità ritiene l'ipertensione arteriosa la prima causa di morte in tutto il mondo.⁵

IPERTENSIONE ARTERIOSA E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

L'ipertensione arteriosa è un importante fattore di rischio per morbilità e mortalità cardiovascolare e renale. È oggi definitivamente accertato che il rischio di cardiopatia ischemica, stroke, scompenso e vasculopatie, fatali e non fatali, aumenta progressivamente, sia nei maschi sia nelle femmine, con l'aumento della pressione arteriosa sia sistolica sia diastolica (Figura 2).⁶ L'ipertensione arteriosa è inoltre seconda solo al diabete tra i più comuni antecedenti dell'insufficienza renale ed entrambe queste patologie hanno un ruolo molto più rilevante delle glomerulonefriti e della malattia cistica nella patogenesi delle nefropatie terminali. Di conseguenza, il rischio relativo di complicanze cardiovascolari nei soggetti affetti da ipertensione arteriosa è significativamente maggiore rispetto ai soggetti normotesi. Il rischio relativo degli ipertesi è elevato soprattutto per quanto riguarda l'insufficienza renale (4,5-4 volte), lo scompenso cardiaco (4-3 volte) e l'ictus (4-2,5 volte), ma rilevante anche per quanto riguarda la cardiopatia ischemica (2-2,5 volte) e le arteriopatie periferiche (2-4 volte), rispettivamente nei maschi e nelle femmine.⁷ Secondo i dati ormai storici tratti dagli studi osservazionali condotti dalle compagnie di assicurazione americane negli anni 1935-1954, i soggetti ipertesi hanno una riduzione dell'aspettativa di vita, rispetto ai normotesi, proporzionale ai valori di pressione arteriosa. Nei maschi adulti, la riduzione dell'aspettativa di vita è già significativa per una pressione arteriosa di 130/90 mmHg (-3 anni rispetto a chi ha una pressione più bassa) e diventa drammatica (-11,5 anni) per valori di pressione di 150/100 mmHg.

Non esiste un valore soglia di pressione arteriosa al di sotto del quale il rischio possa considerarsi nullo. La mortalità e la morbilità cardiovascolari hanno una relazione diretta e lineare con la pressione arteriosa, anche al di sotto del valore di 140/90 mmHg, attualmente considerato discriminante per la definizione di ipertensione arteriosa.⁸ Nella popolazione adulta e anziana (40-90 anni), il rischio cardiovascolare aumenta linearmente a partire da valori di pressione arteriosa considerati "normali" e raddoppia per ogni incre-

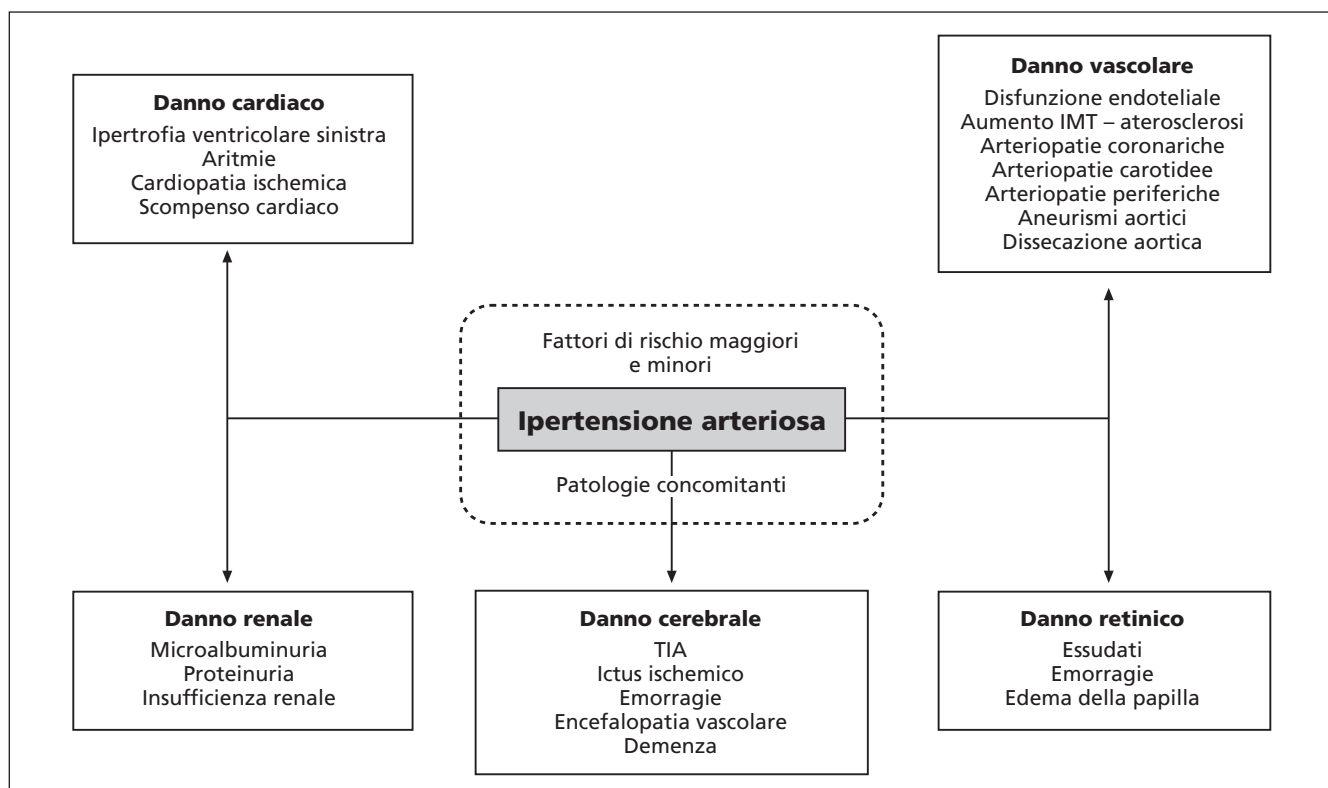


Figura 1. L'ipertensione arteriosa rappresenta un fattore di rischio maggiore per le malattie cardiovascolari. Congiuntamente agli altri fattori di rischio maggiori e minori, alle patologie concomitanti e con la mediazione del danno d'organo preclinico, l'ipertensione arteriosa esercita un ruolo patogenetico rilevante nei confronti delle patologie cardiache, vascolari, renali, cerebrali e retiniche. IMT, spessore medio intinale; TIA, attacco ischemico transitorio.

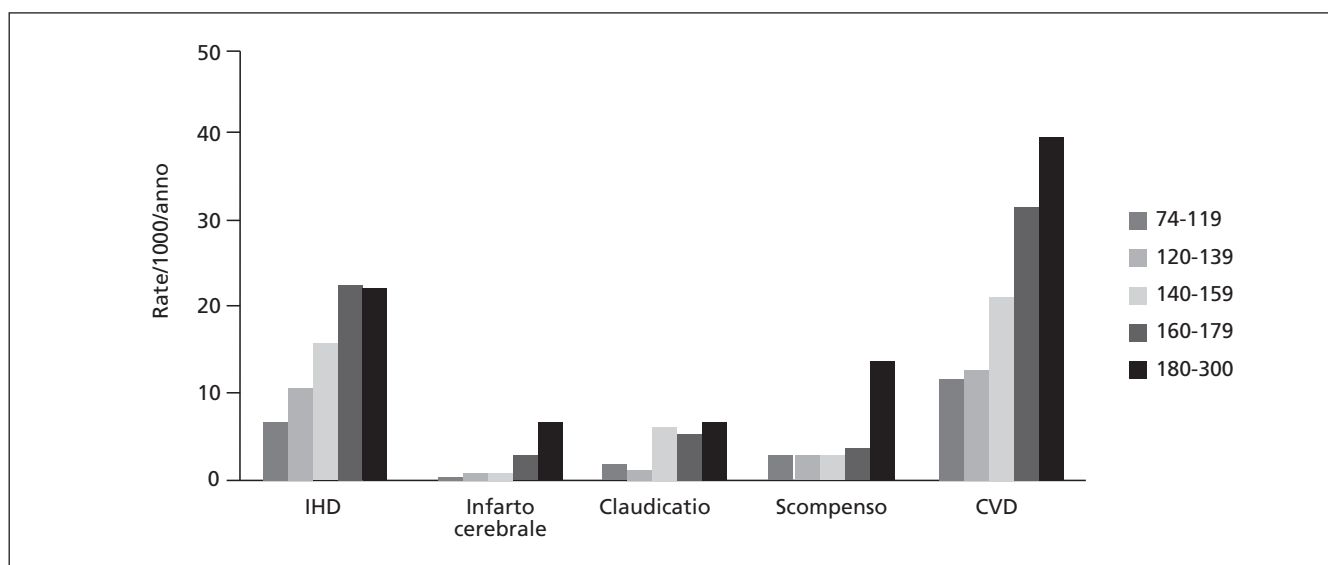


Figura 2. Incidenza di patologie cardiovascolari in rapporto ai valori incrementali di pressione arteriosa sistolica (mmHg). Dati relativi alla popolazione maschile del Framingham Heart Study. CVD, malattie cardiovascolari; IHD, cardiopatia ischemica (modificata da Staffileno BA. J Cardiovasc Nurs 2005;20:354-364).

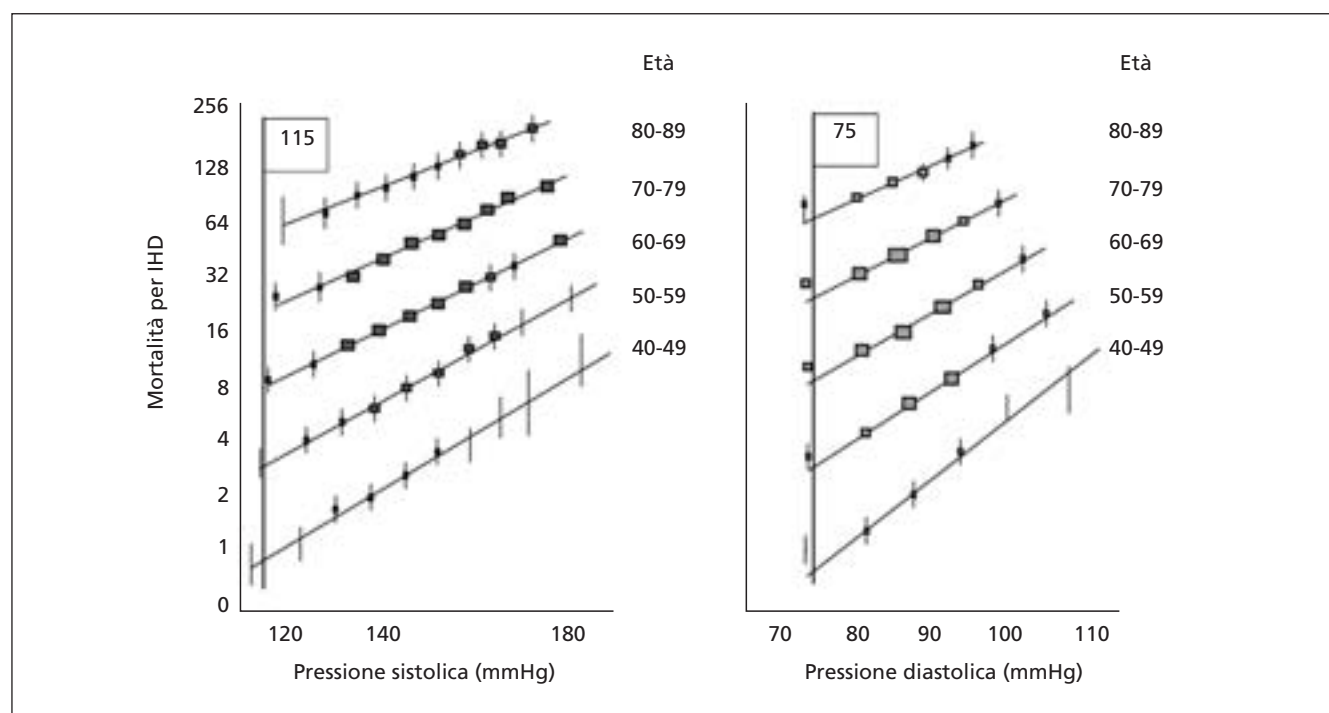


Figura 3. Rischio relativo di mortalità per cardiopatia ischemica in rapporto alla pressione arteriosa sistolica (sinistra) e diastolica (destra) nelle diverse fasce di età. Per le spiegazioni si veda il testo. IHD, cardiopatia ischemica (modificata dal riferimento bibliografico 10).

mento di 20/10 mmHg della pressione.⁹ Nella Figura 3, tratta da una metanalisi di 61 studi comprendente oltre 1 milione di soggetti, è illustrata la relazione tra valori incrementali di pressione sistolica e diastolica e rischio relativo di mortalità per cardiopatia ischemica.¹⁰ È evidente dalla figura che:

- Il rischio di mortalità è direttamente proporzionale ai valori di pressione arteriosa
- Il rischio cardiovascolare inizia ad accrescersi partendo da valori pressori di 115/75 mmHg
- Il rischio relativo attribuibile alla pressione arteriosa è maggiore nelle fasce di età più giovani (pendenza della relazione più ripida) rispetto alle fasce di età più avanzata (pendenza della relazione più piatta), dove è più rilevante il rischio assoluto

La pendenza della relazione tra eventi cardiovascolari e pressione arteriosa è maggiore per le patologie cerebrovascolari rispetto alla malattia coronarica. In sostanza, l'ipertensione arteriosa è un fattore pre-

dittivo più potente di stroke che di cardiopatia ischemica, nella cui patogenesi rivestono un ruolo relativamente più importante altri fattori di rischio, quali l'ipercolesterolemia.¹¹ Per molti anni la pressione diastolica è stata ritenuta un fattore predittivo più importante del rischio cardiovascolare rispetto alla pressione sistolica, tanto che il Joint National Committee on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC IV), pubblicato nel 1988, basava la classificazione dell'ipertensione arteriosa prevalentemente sui valori di pressione diastolica. In realtà, l'ipertensione sistolo-diastolica, l'ipertensione sistolica isolata e la pressione differenziale hanno un ruolo predittivo ancora più potente dell'ipertensione diastolica isolata, soprattutto dopo i 50 anni.^{12,13} Le attuali linee guida attribuiscono alla pressione sistolica e diastolica un identico valore discriminante nella definizione dello stato ipertensivo, anche se ritengono l'ipertensione sistolica isolata, soprattutto se associata a bassi valori di diastolica, una condizione di rischio aggiuntivo.⁸

Ruolo del controllo della pressione arteriosa nella riduzione del rischio cardiovascolare

I grandi studi di intervento sull'ipertensione arteriosa hanno permesso di accertare che il rischio cardiovascolare dell'iperteso non è irreversibile, ma può essere ridotto, anche se non completamente normalizzato, mediante il controllo efficace della pressione arteriosa.¹⁴ Un successo terapeutico considerevole è stato progressivamente conseguito negli ultimi decenni, grazie anche all'introduzione di nuove classi di farmaci dotati di un buon profilo di efficacia e di sicurezza. Tuttavia, tre problemi importanti restano ancora aperti:

1. Nonostante le campagne di sensibilizzazione ed educazione sanitaria rivolte alla popolazione, alla classe medica e agli organi regolatori, il 30% degli ipertesi sfugge ancora oggi alla diagnosi⁹
2. La percentuale di pazienti con ipertensione accertata che ricevono un trattamento farmacologico resta ancora oggi subottimale (59%), nonostante significativi miglioramenti rispetto al 1980, quando secondo un'indagine condotta nella popolazione statunitense era solo il 31%^{9,15}
3. Soltanto il 34% degli ipertesi trattati raggiunge gli obiettivi attualmente raccomandati, cioè una pressione arteriosa inferiore a 140/90 mmHg⁹

La grande mole degli studi controllati con placebo e diverse metanalisi comprendenti un numero impressionante di pazienti hanno definitivamente dimostrato che la riduzione della pressione arteriosa, indipen-

dentemente dal tipo di farmaco utilizzato, si traduce in una significativa riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolari, con effetti meno drammatici, ma generalmente significativi, sulla mortalità totale. Il beneficio prognostico è stato accertato per 5 classi di farmaci: diuretici, β -bloccanti, calcio antagonisti, ACE-inibitori e inibitori recettoriali dell'angiotensina. La riduzione del rischio conseguente al controllo della pressione arteriosa è simile nei maschi e nelle femmine e si estende a tutte le fasce di età, compresi gli ultraottantenni, e a tutte le razze (Caucasici, Asiatici e popolazioni nere).⁹ Sono sufficienti riduzioni di pochi mmHg della pressione arteriosa per produrre benefici importanti. È stato, ad esempio, stimato che a una diminuzione media di 5 mmHg della pressione sistolica consegue, nella popolazione generale, una riduzione del 14% della mortalità per stroke, una riduzione del 9% della mortalità per cardiopatia ischemica e una riduzione del 7% della mortalità totale (Tabella 1).¹⁶

I benefici del trattamento antipertensivo sono marcati soprattutto per quanto riguarda la riduzione dei casi di scompenso cardiaco e di stroke, ma sostanziali anche nei confronti degli altri eventi cardiovascolari. Come risulta evidente dalla Figura 4, a una diminuzione media della pressione sistolica di 10 mmHg e

Tabella 1. Riduzione della pressione sistolica e mortalità

Riduzione PAS (mmHg)	Riduzione della mortalità (%)		
	Stroke	IHD	Totale
-2	-6	-4	-3
-3	-8	-5	-4
-5	-14	-9	-7

Dati tratti dal riferimento bibliografico 16.

IHD, cardiopatia ischemica; PAS, pressione arteriosa sistolica.

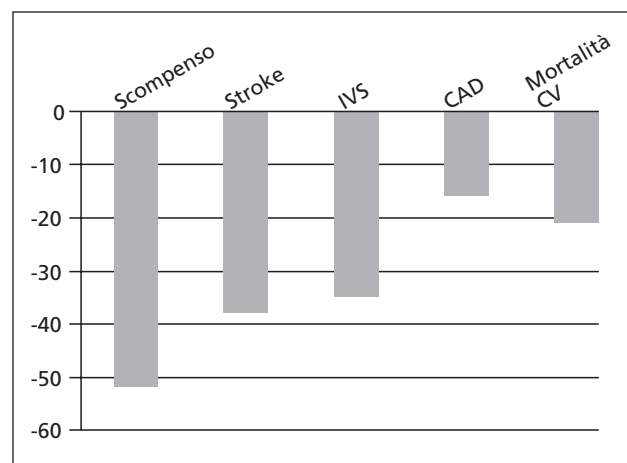


Figura 4. Effetti del trattamento antipertensivo sui principali eventi cardiovascolari. I dati si riferiscono a una riduzione di 10 mmHg della pressione sistolica e di 5 mmHg della pressione diastolica e a un periodo di osservazione di 5 anni. CAD, morbilità e mortalità per cardiopatia ischemica; IVS, ipertrofia ventricolare sinistra; CV, cardiovascolare (modificata dal riferimento bibliografico 17).

della pressione diastolica di 5 mmHg consegue, in 5 anni, una riduzione di oltre il 50% dei casi di scompenso cardiaco, del 40% dei casi di stroke, del 16% dell'incidenza di cardiopatia ischemica e di oltre il 20% della mortalità cardiovascolare.¹⁷

L'entità della riduzione della pressione arteriosa rappresenta un fattore determinante del beneficio atteso. In altri termini, maggiore è la riduzione della pressione arteriosa, maggiore il beneficio su morbilità e mortalità. Diverse metanalisi dei più grandi trial di intervento farmacologico hanno chiaramente dimostrato la relazione diretta fra entità di riduzione della pressione arteriosa nei soggetti trattati e rischio relativo di eventi e mortalità cardiovascolari.^{14,18} Le attuali linee guida raccomandano con chiarezza quali sono gli obiettivi generali del trattamento farmacologico (pressione arteriosa <140/90 mmHg in tutti gli ipertesi e <130/80 mmHg in sottogruppi ad alto rischio), ma non indicano i limiti inferiori di sicurezza oltre i quali la pressione non dovrebbe essere abbassata. In effetti, l'incremento potenziale del rischio di eventi, osservato nei trial su soggetti con valori molto bassi di pressione sistolica (<105-110 mmHg) e diastolica (<55-60 mmHg), non è sostenuto dall'ipotesi in sé, né da mettere in rapporto con il trattamento antipertensivo, in quanto è osservabile anche nei controlli non trattati. La cosiddetta *J-shaped curve*, cioè l'incremento del rischio per valori molto bassi di pressione arteriosa, è in realtà indipendente dalla terapia e spiegabile con la frequente comorbilità e le scadenti condizioni generali di salute dei soggetti con regimi pressori molto bassi.¹⁹

Il primo obiettivo del trattamento nei pazienti ipertesi è la riduzione della morbilità e della mortalità cardiovascolari e renali connesse allo stato ipertensivo. In tal senso, il raggiungimento dei target pressori raccomandati è cruciale, in quanto la pressione arteriosa osservata durante il trattamento farmacologico ha un ruolo predittivo più potente rispetto alla pressione arteriosa basale o pretrattamento.²⁰ Purtroppo, il raggiungimento dei target pressori è tutt'altro che agevole, soprattutto per quanto riguarda la pressione sistolica. In tutti i recenti trial clinici condotti su pazienti ipertesi, il trattamento farmacologico ha con-

sentito quasi invariabilmente di raggiungere gli obiettivi di pressione diastolica, ma solo nel 30-50% dei casi è stato raggiunto il target per quanto riguarda la sistolica.²¹ Dati ancora più scadenti, rispetto ai trial controllati, sono stati osservati nella pratica clinica quotidiana. Nei pazienti ipertesi arruolati nello studio PAMELA, un adeguato controllo della pressione sistodiastolica è stato ottenuto solo in una percentuale variabile tra il 21% e il 45% dei casi, a seconda delle diverse metodiche di misurazione della pressione.²²

Ruolo della protezione d'organo nella riduzione del rischio cardiovascolare

Il trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa e la scelta dei farmaci da utilizzare non possono prescindere da una valutazione integrata del profilo di rischio cardiovascolare globale dell'individuo e dalla stima dell'eventuale presenza di danno d'organo subclinico e di patologie associate. La Task Force della European Society of Cardiology/European Society of Hypertension, elaborando le ultime linee guida del 2007,⁸ ha di nuovo ribadito che i benefici della terapia antipertensiva derivano in gran parte dalla riduzione della pressione arteriosa in sé, per cui tutte le 5 principali classi di farmaci possono essere indifferentemente utilizzate (Figura 5). Tuttavia, i farmaci antipertensivi differiscono estesamente tra loro, non solo per potenza, meccanismo di azione e farmacocinetica, ma soprattutto per gli effetti che esercitano sui cosiddetti endpoint intermedi (nefroprotezione, metabolismo lipidico e glucidico, funzione endoteliale, proprietà anti-aterosclerotiche, proprietà antiaritmiche, azioni sull'ipertrofia cardiaca, azioni sul sistema nervoso autonomo e sul sistema renina-angiotensina, ecc.) (Tabella 2). La scelta della terapia antipertensiva è subordinata alla conoscenza di questi effetti, complementari rispetto alla riduzione della pressione arteriosa e definibili come *azioni pleiotropiche dei farmaci antipertensivi*.

Negli studi clinici randomizzati, il confronto tra farmaci antipertensivi è spesso ostacolato da alcune limitazioni:

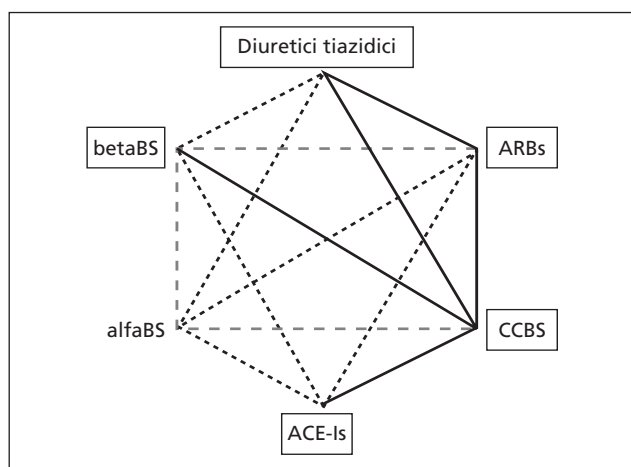


Figura 5. Le sei principali classi di farmaci antipertensivi. Nei riquadri sono indicate le cinque classi il cui beneficio prognostico è documentato da studi clinici controllati. Con le linee continue sono indicate le associazioni più razionali. ACE-Is, ACE-inibitori; alfaBS, α -bloccanti; ARBs, antagonisti recettoriali dell'angiotensina; betaBS, β -bloccanti; CCBS, calcioantagonisti (modificata dal riferimento bibliografico 8).

- Necessità di selezionare popolazioni anziane o ad alto rischio per accrescere il numero di eventi e quindi la potenza statistica dello studio; le popolazioni giovani sono scarsamente rappresentate nei trial

- Follow-up di durata insufficiente in rapporto all'aspettativa di vita dell'iperteso
- Diluizione degli effetti tra responder e non responder a un determinato trattamento, scelto per randomizzazione e che nella pratica clinica verrebbe modificato se non efficace
- Interferenza di effetti da parte dei cosiddetti farmaci placebo associati, che tuttavia sono anch'essi trattamenti attivi
- Differenze di pressione fra i gruppi di trattamento. Quest'ultima limitazione ha caratterizzato gran parte degli studi di confronto tra i farmaci antipertensivi

Tenendo in considerazione il ruolo critico svolto anche da minime variazioni della pressione arteriosa, di cui è già stata fatta menzione, si comprende come la non perfetta equivalenza pressoria tra i gruppi di trattamento possa interferire in misura spesso decisiva con il tentativo di attribuire ad azioni intrinseche del farmaco in studio un determinato effetto. Un esempio in tal senso è rappresentato dallo studio Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA).²³ In questo studio, 19.257 pazienti ipertesi con almeno altri 3 fattori di

Tabella 2. Effetti farmacologici degli agenti antipertensivi sul profilo metabolico e sugli endpoint intermedi

	Diuretici	β -Bloccanti	α -Bloccanti	Calcio-antagonisti	ACE-inibitori	AT-II antagonisti
LDL	$\leftrightarrow\uparrow$	$\leftrightarrow\uparrow$	$\leftrightarrow$	$\leftrightarrow$	$\leftrightarrow$	$\leftrightarrow$
HDL	$\leftrightarrow$	$\leftrightarrow\downarrow$	$\uparrow$	$\leftrightarrow$	$\leftrightarrow$	$\leftrightarrow$
Insulino-resistenza	$\leftrightarrow\uparrow$	$\leftrightarrow\uparrow$	$\downarrow$	$\leftrightarrow$	$\leftrightarrow\downarrow$	$\downarrow$
Controllo glicemico	$\leftrightarrow\downarrow$	$\leftrightarrow\downarrow$	$\leftrightarrow$	$\leftrightarrow$	$\leftrightarrow\uparrow$	$\leftrightarrow\uparrow$
SNA	$\uparrow$	$\downarrow$	$\uparrow$	$\downarrow\uparrow$	$\leftrightarrow\downarrow$	$\downarrow$
RAAS	$\uparrow$	$\downarrow$	$\uparrow$	$\leftrightarrow$	$\downarrow$	$\downarrow$
Protezione endoteliale	$\downarrow$	$\downarrow$	$\downarrow$	$\uparrow$	$\uparrow$	$\uparrow$
Ipertrofia cardiaca	$\leftrightarrow\downarrow$	$\leftrightarrow\downarrow$	$\leftrightarrow\downarrow$	$\downarrow$	$\downarrow$	$\downarrow$
Proprietà anti-aterosclerotiche	$\downarrow$	$\downarrow$	$\leftrightarrow$	$\uparrow$	$\uparrow$	$\leftrightarrow\uparrow$
Nefroprotezione	$\leftrightarrow$	$\leftrightarrow\uparrow$	$\leftrightarrow$	$\leftrightarrow\uparrow$	$\uparrow$	$\uparrow$

$\leftrightarrow$: effetto neutro; $\uparrow$: aumento/attivazione; $\downarrow$: riduzione/deattivazione. RAAS, sistema renina-angiotensina-aldosterone; SNA, sistema nervoso autonomo.

rischio sono stati randomizzati a un trattamento cosiddetto "tradizionale" a base di atenololo, eventualmente associato al diuretico bendroflumetiazide, o a un trattamento cosiddetto "innovativo" a base di amlodipina, eventualmente associata all'ACE-inibitore perindopril. Il trattamento a base di amlodipina-perindopril è stato caratterizzato da una riduzione significativa di quasi tutti gli endpoint, tra cui, in particolare, lo stroke, la mortalità cardiovascolare e la mortalità globale. Tuttavia, durante lo studio sono state osservate differenze medie di pressione di 2,7/1,9 mmHg (che nei primi 3 mesi dello studio sono state addirittura 5,9/2,4 mmHg) a favore del gruppo amlodipina-perindopril. Queste differenze, anche se apparentemente modeste, impediscono di fatto l'attribuzione dei benefici osservati a effetti intrinseci dei farmaci in studio.

L'Heart Outcomes Prevention Evaluation Study (HOPE) è un altro esempio dell'interferenza esercitata da differenze di pressione nell'interpretazione dei risultati di un trial. Nello studio HOPE,²⁴ 9297 pazienti ad alto rischio cardiovascolare (fra cui 4355 ipertesi) sono stati randomizzati al trattamento con ramipril, 10 mg, o placebo. Il trattamento con ramipril ha significativamente ridotto del 22% l'endpoint primario combinato costituito da infarto miocardico, stroke o mortalità cardiovascolare. Tuttavia, anche in questo caso, una parte almeno dei benefici è attribuibile alle differenze di pressione arteriosa (-3,5/2 mmHg) osservate durante lo studio a favore del ramipril rispetto al placebo.

Lo studio Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) è invece un buon modello di confronto tra due differenti regimi terapeutici, l'uno tradizionale a base di un β -bloccante, l'altro più innovativo a base di un antagonista recettoriale dell'angiotensina, esente dall'interferenza esercitata da differenze di pressione arteriosa fra i due gruppi. Nello studio LIFE,²⁵ 9193 pazienti con ipertensione essenziale e ipertrofia ventricolare sinistra sono stati randomizzati al trattamento con atenololo, 50-100 mg, o losartan, 50-100 mg, eventualmente associati a idroclorotiazide. Al termine del follow-up di 5 anni, il losartan ha significativamente ridotto del 13% l'end-

point primario combinato costituito da mortalità cardiovascolare, infarto miocardico o stroke, essenzialmente attraverso una marcata riduzione dell'incidenza di stroke fatale e non fatale (-25%). Durante l'intera durata dello studio, dall'arruolamento al termine del follow-up, è stata osservata una perfetta equivalenza pressoria tra i due gruppi. Nei pazienti a rischio cardiovascolare medio-elevato dello studio LIFE, il losartan ha ridotto la morbilità e la mortalità cardiovascolari, rispetto all'atenololo, attraverso meccanismi di azione che vanno evidentemente al di là della semplice riduzione della pressione arteriosa, equivalente per i due regimi terapeutici. I benefici del losartan, nello studio LIFE, sono stati mediati da almeno tre meccanismi d'azione peculiari:

1. Regressione significativamente maggiore rispetto all'atenololo dell'ipertrofia ventricolare sinistra
2. Incidenza significativamente minore di nuovi casi di diabete nei pazienti trattati con losartan
3. Incidenza significativamente minore di nuovi casi di fibrillazione atriale nel gruppo losartan²⁶

In un altro studio condotto su 1500 pazienti ipertesi con precedenti eventi cerebrovascolari (MOSES Study), la pressione arteriosa è stata ridotta in misura equivalente nei due gruppi e anche in questo caso un sartano, l'eprosartan, è risultato superiore a un calcio antagonista, la nitrendipina, in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari.²⁷

I benefici aggiuntivi conferiti da farmaci dotati di spiccate proprietà di protezione d'organo sono stati confermati, paradossalmente, anche dallo studio Antihypertensive Lipid Lowering Trial to prevent Heart Attack (ALLHAT), in cui un regime terapeutico tradizionale a base di clortalidone è risultato equivalente all'ACE-inibitore lisinopril verso l'endpoint primario, nonostante abbia determinato una maggiore riduzione della pressione arteriosa.²⁸

In effetti, gli inibitori recettoriali dell'angiotensina II e gli ACE-inibitori hanno mostrato di possedere, tra gli agenti antipertensivi, gli effetti migliori su alcuni endpoint intermedi, come il profilo metabolico, l'insulino-resistenza e il rischio di diabete. La Figura 6 è tratta da una metanalisi di 22 trial comprendente oltre

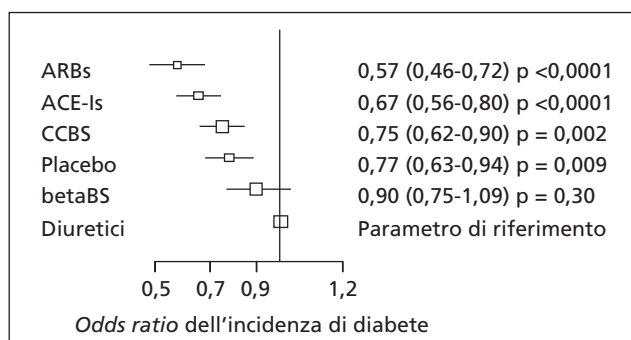


Figura 6. Rischio relativo di nuovi casi di diabete durante terapia antipertensiva. Il trattamento con sartani si associa a una riduzione del 43% del rischio di diabete rispetto alla terapia diuretica. ACE-Is, ACE-inibitori; ARBs, antagonisti recettoriali dell'angiotensina; betaBS, β -bloccanti; CCBS, calcioantagonisti (modificata dal riferimento bibliografico 29).

160.000 pazienti trattati con i 5 principali farmaci antipertensivi.²⁹ È evidente la riduzione del rischio relativo di diabete a favore del trattamento con sartani e ACE-inibitori.

Per quanto riguarda la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra, sartani, calcio antagonisti e ACE-inibitori, nell'ordine, sono risultati superiori a diuretici e β -bloccanti in molti studi controllati. In una meta-analisi di 80 trial comprendente 3767 pazienti, la massa ventricolare sinistra è regredita del 13% con i sartani, dell'11% con i calcio antagonisti, del 10% con gli ACE-inibitori, dell'8% con i diuretici e del 6% con i β -bloccanti.³⁰

In conclusione, i nuovi farmaci antipertensivi, a differenza dei diuretici e dei β -bloccanti, possiedono proprietà favorevoli verso molti endpoint intermedi, che conferiscono a questi agenti spiccate caratteristiche di protezione d'organo e benefici aggiuntivi sulla mortalità e morbilità cardiovascolari, a parità di riduzione della pressione arteriosa (Tabella 2).

CONCLUSIONI

L'obiettivo primario della terapia antipertensiva è il controllo efficace della pressione arteriosa in quanto anche minime riduzioni di pressione producono bene-

fici importanti sul rischio cardiovascolare. Ogni sforzo, farmacologico e non farmacologico, deve essere messo in atto per raggiungere il target raccomandato, cioè una pressione <140/90 mmHg in tutti i pazienti ipertesi. In alcuni sottogruppi ad alto rischio (diabete, insufficienza renale, proteinuria, scompenso cardiaco, ecc.) l'obiettivo deve essere ancora più ambizioso (<130/80 mmHg). Non è dimostrato che il tipo di farmaco scelto sia più importante del controllo efficace della pressione arteriosa.

I farmaci antipertensivi, tuttavia, differiscono estesamente fra loro per potenza d'azione, farmacocinetica, effetti sugli endpoint intermedi e protezione d'organo. La scelta della terapia antipertensiva deve essere operata considerando il contesto clinico peculiare di ogni paziente (fattori di rischio associati, danno d'organo subclinico, condizioni patologiche concomitanti). Soltanto a parità di efficacia (controllo pressorio adeguato), tollerabilità e protezione d'organo, è giustificato scegliere i farmaci meno costosi.

Bibliografia

1. Italia: tavole di mortalità multiperiodali prodotte dall'ISTAT. www.demo.istat.it
2. The WHO MONICA (Multinational Monitoring of trends and determinants in Cardiovascular disease) Project. www.ktl.fi/monica/index.html
3. Rengo F, Leosco D, Iacovoni A, et al. Epidemiologia clinica e fattori di rischio per scompenso cardiaco nell'anziano. *Ital Heart J* 2004;5(Suppl 10):9S-16S
4. Hajjar J, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003;290:199-206
5. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, et al. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002;360:1347-1360
6. Wilson PW. An epidemiologic perspective of systemic hypertension, ischemic heart disease, and heart failure. *Am J Cardiol* 1997;80:3J-8J
7. Kannel WB, Castelli WP, McNamara PM, et al. Role of blood pressure in the development of congestive heart failure. The Framingham Study. *N Engl J Med* 1972;287:781-787
8. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462-1536
9. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252
10. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913

11. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment, and the risk of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994;50:272-298
12. Benetos A, Zureik M, Morcet J, et al. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:673-680
13. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355:865-872
14. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2003;362:1527-1535
15. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, et al. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population: data from the health examination surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 1995;26:60-69
16. Whelton PK, He J, Appel LJ, et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002;288:1882-1888
17. Moser M, Hebert P. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy, and congestive heart failure in hypertension treatment trials. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1214-1218
18. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003;21:1055-1076
19. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, et al.; for the INDANA Project Steering Committee. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med* 2002;136:438-448
20. Verdecchia P, Reboldi G, Porcellati C, et al. Risk of cardiovascular disease in relation to achieved office and ambulatory blood pressure control in treated hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:878-885
21. Mancia G, Grassi G. Systolic vs diastolic blood pressure control in hypertensive drug trial. *J Hypertens* 2002;20:1461-1464
22. Mancia G, Bombelli M, Lanzarotti A, et al. Systolic vs diastolic blood pressure control in hypertensive patients of the PAMELA population. *Arch Intern Med* 2002;162:582-586
23. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an anti-hypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906
24. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-153
25. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al.; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003
26. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:712-719
27. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. Morbidity and mortality after stroke. Eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218-1226
28. The ALLHAT Officers, Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-2997
29. Elliot WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201-207
30. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;115:41-46

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Enrico Orsini
U.O. Malattie Cardiovascolari
Ospedale "F. Lotti"
Via Roma, 180
56025 Pontedera (PI)
Tel.: 0587-273203/273259
Fax: 0587-273448
E-mail: enrico.orsini@alice.it

Le statine ad alto dosaggio nella sindrome coronarica acuta

T. Usmiani, S. Lollino, M. Levis, S. Marra

S.C. Cardiologia 2,
A.O.U. San Giovanni Battista, Torino

INTRODUZIONE

Il beneficio della somministrazione di statine nella prevenzione secondaria in pazienti affetti da cardiopatia ischemica è stato definito da trial condotti negli anni '90.¹⁻³ Il beneficio si esprime in termini di riduzione di eventi e di mortalità nel medio e nel lungo termine.

Questi trial, tuttavia, non prevedevano l'arruolamento di pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA), classicamente definita come angina instabile, NSTEMI o IMA con sopraslivellamento del tratto ST. Erano stati arruolati pazienti con cardiopatia in fase stabile o a distanza dall'evento acuto di almeno un mese. Rimaneva quindi da chiarire quale potesse essere il ruolo di questi farmaci ipolipemizzanti se somministrati "in acuto" durante il ricovero ospedaliero per SCA.

Dal punto di vista epidemiologico, la SCA costituisce ancora la prima causa di mortalità per la popolazione adulta nei Paesi occidentali; vi è inoltre la previsione demografica che praticamente raddoppierà nei Paesi in via di sviluppo economico (Cina e India, ex Europa orientale) entro il 2020.⁴ È quindi intuibile quale possa diventare la mole di pazienti coronaropatici: da questi dati di previsione si evince l'importanza dell'adozione di tutte le strategie possibili per la riduzione della mortalità e della morbilità sia in acuto sia a distanza; gli scenari sono quelli della prevenzione primaria, di quella secondaria e degli schemi terapeutici da adottare già nella fase iniziale dell'ospedalizzazione per

incidere positivamente sulla prognosi a breve e a lungo termine.

Oltre ai farmaci antianginosi, antalgici, antiaggreganti, anticoagulanti e, ovviamente, alle procedure di rivascularizzazione, attualmente è prevista la somministrazione di statine nella fase di ospedalizzazione per SCA. Il razionale per un impiego nelle fasi precoci è costituito sia dall'inizio *intra moenia* della correzione dei fattori di rischio sia dagli effetti pleiotropici posseduti dalle statine. Si definisce *effetto pleiotropico* quell'attività benefica di un farmaco non direttamente correlata all'azione principale del farmaco stesso.⁵ Nel caso delle statine si tratta di effetti non derivati direttamente dalla riduzione del colesterolo. L'azione pleiotropica delle statine si concreta con effetti sull'endotelio, sull'aggregazione piastrinica, sulla stabilità della placca aterosclerotica, sullo stato infiammatorio e sulla mobilitazione di precursori cellulari endoteliali (Tabella 1). Pertanto, in via teorica, la somministrazione di statine nelle fasi precoci della SCA potrebbe produrre effetti di riduzione dell'attività piastrinica e di miglioramento della funzione dell'endotelio, con ristabilizzazione della produzione di NO, riduzione di fattori infiammatori e chemiotattici e riduzione della migrazione di cellule muscolari lisce della tonaca media delle arterie coronarie, tutti fenomeni vantaggiosi nella tempesta destabilizzante della SCA.

Negli ultimi anni si sono accumulate molte evidenze sulla sicurezza e sull'efficacia dell'impiego precoce delle statine in corso di SCA, derivate sia da registri sia da trial e metanalisi.

Tabella 1. Effetti pleiotropici delle statine

Effetto	Beneficio
Aumento della sintesi di NO	Miglioramento della funzione endoteliale
Inibizione del rilascio di radicali liberi	
Diminuzione della sintesi di endotelina-1	
Inibizione dell'ossidazione del C-LDL	
Mobilizzazione delle cellule precursori endoteliali	
Riduzione del numero e dell'attività delle cellule infiammatorie	Riduzione della risposta infiammatoria
Riduzione del tasso di PCR	
Riduzione dell'accumulo di colesterolo nei macrofagi	Stabilizzazione della placca
Riduzione della produzione di metalloproteasi	
Inibizione dell'aggregazione/adesione delle piastrine	Riduzione della risposta trombogenica
Riduzione della concentrazione di fibrinogeno	
Riduzione della viscosità ematica	

I dati dei registri

Le prime indicazioni di efficacia della somministrazione di statine in fase precoce sono derivate da registri. Prendendo in considerazione due registri che hanno analizzato l'attività delle statine, il primo da analizzare,⁶ cronologicamente, è quello dello Swedish Register of Cardiac Intensive Care, che ha controllato i dati di pazienti ammessi in 58 Unità di Terapia Intensiva Coronarica dal 1995 al 1998 arruolando 19.599 pazienti. Di questi, solo un quarto circa (5528) era stato trattato con statine durante il ricovero. L'analisi era volta a valutare la mortalità a un anno, che tra i pazienti trattati con statine si è rivelata pari al 4,0% rispetto al 9,3% dei pazienti che non avevano ricevuto statine intraricovero. Peraltro, l'analisi delle variabili demografiche e delle variabili cliniche rilevava un bias in quanto il gruppo di pazienti trattati era mediamente più giovane e con classe funzionale migliore alla presentazione.

Il secondo registro⁷ che ha sottolineato l'utilità delle statine in fase intraospedaliera è il National Registry of Myocardial Infarction statunitense, che nel periodo luglio 2002-gennaio 2003 ha raccolto i dati di 1230 ospedali su 300.824 pazienti con diagnosi di IMA. Per chiarezza, al momento dell'ammissione in ospedale l'analisi

era ristretta a 174.635 pazienti. L'endpoint primario dell'analisi era la mortalità intraospedaliera, mentre erano endpoint secondari eventi cardiovascolari *hard*, lo shock, la rottura di parete libera o di setto interventricolare, le aritmie maggiori (TV oppure FV), l'arresto, l'insufficienza ventricolare e il reinfarto. Gli autori avevano suddiviso i pazienti in 4 gruppi: pazienti che assumevano statina prima del ricovero e che l'hanno continuata (GR1), pazienti che iniziavano l'assunzione durante il ricovero (GR2), pazienti che non l'avevano assunta né prima né durante il ricovero (GR3) e pazienti che l'assumevano prima del ricovero e che l'hanno interrotta all'ospedalizzazione (GR4). La mortalità intraospedaliera è risultata minore nei due gruppi che assumevano statina, mentre era peggiore nei due gruppi che non l'assumevano, con un'incidenza di eventi in assoluto maggiore nei pazienti del GR4.

I trial

I dati più consistenti e convincenti si ottengono dall'analisi dei trial randomizzati. Il primo in ordine cronologico a valutare sicurezza ed efficacia di una statina ad alto dosaggio nella SCA è stato lo studio MIRACL.⁸ Il disegno dello studio metteva in confronto,

in pazienti ospedalizzati per SCA (UA oppure NSTEMI), il trattamento in doppio cieco con atorvastatina, 80 mg/die, vs placebo, con inizio del trattamento tra 24 e 96 ore. Erano esclusi dallo studio i pazienti candidati alla rivascolarizzazione sia interventistica sia chirurgica. Sono stati arruolati complessivamente 3086 pazienti nei due bracci. Il trattamento era previsto per 16 settimane; l'endpoint primario era composito e includeva mortalità, IMA non fatale, IMA resuscitato e peggioramento della classe anginosa da richiedere riospedalizzazione. Nel gruppo trattato con atorvastatina, la variazione del colesterolo totale al termine dello studio era di -34% e -52% per il colesterolo LDL, mentre non è emersa alcuna significativa variazione del colesterolo HDL.

Nel gruppo trattato con 80 mg di atorvastatina è stata riscontrata una riduzione del rischio relativo di eventi del 16% (14,8% vs 17,4%; $p = 0,048$). Nella valutazione degli eventi cerebrovascolari si è osservata una differenza statisticamente significativa per ictus fatali e non fatali, ma non significativa se l'analisi era limitata solo a quelli fatali (ARR 0,8%; $p = 0,045$). Questo risultato, ottenuto con intenso, ma breve trattamento, era del tutto simile a quello raggiunto negli studi CARE e LIPID, ma dopo 5 anni di terapia. Sotto il profilo della sicurezza, dopo 16 settimane di trattamento con 80 mg di atorvastatina non si sono verificati episodi di rhabdmiolisi (definita come aumento del CPK superiore a 10 volte il limite superiore di normalità); l'evento avverso più severo era costituito da tre episodi di epatite che hanno imposto il ricovero, tutti regrediti con la sospensione del trattamento. Globalmente, vi erano 38/1538 pazienti (2,5%) con elevazione delle transaminasi superiore a tre volte il limite superiore di normalità. Lo studio ha quindi evidenziato una significativa superiorità del trattamento con atorvastatina ad alte dosi somministrata precocemente nei pazienti con SCA negli outcome a medio termine tra i pazienti non rivascolarizzati, con un buon profilo di sicurezza e tolleranza.

Il secondo studio che ha impiegato l'atorvastatina alla dose di 80 mg è stato il PROVE-IT TIMI 22.⁹ In questo studio sono stati arruolati pazienti con infarto miocardico e angina instabile ad alto rischio che, dopo

trattamento ottimale della SCA anche con rivascolarizzazione entro 10 giorni dall'episodio iniziale, sono stati randomizzati al trattamento con atorvastatina oppure con pravastatina, 40 mg. Lo studio era stato disegnato per testare la non inferiorità della pravastatina nei confronti dell'atorvastatina. Nei due bracci sono stati arruolati poco più di 2000 pazienti, per una durata di trattamento di circa 3 anni. L'endpoint primario era combinato e costituito da morte, reinfarto, recidiva di angina che richiedeva il ricovero ospedaliero, successiva rivascolarizzazione e ictus. Questo si è verificato maggiormente nel gruppo di pazienti trattati con pravastatina, con una riduzione del rischio relativo di eventi nel gruppo trattato con atorvastatina, 80 mg, del 16% con alta significatività ($p = 0,005$). È importante evidenziare che tale guadagno era già presente a 30 giorni di trattamento e si è mantenuto fino alla fine del follow-up, suggerendo un vantaggio già a breve termine della somministrazione ad alte dosi che si è mantenuto nei mesi successivi. Riportando tale osservazione, gli autori hanno concluso che non si poteva stabilire dallo studio se questo beneficio fosse determinato dal precoce utilizzo di alte dosi di atorvastatina con stabilizzazione della placca aterosclerotica o dal successivo e continuo trattamento ipolipemizzante. Il livello medio di colesterolo LDL raggiunto nel gruppo con atorvastatina era di 62 mg/dl, mentre nel gruppo trattato con pravastatina era di 95 mg/dl ($p < 0,001$). Anche in questo trial gli eventi avversi sono risultati contenuti e di limitata entità: è stata riscontrata un'epatotossicità significativamente maggiore ($p = 0,001$) con l'atorvastatina (transaminasi $> \times 3$ ULN = 3,3%) che con la pravastatina (transaminasi $> \times 3$ ULN = 1,1%); non si è sviluppata rhabdmiolisi in nessun braccio di trattamento, né la mialgia o l'aumento del CPK erano significativamente diversi (pravastatina 2,7%, atorvastatina 3,3%; $p = \text{n.s.}$). Inoltre, è emersa una significativa superiorità del trattamento precoce e ad alte dosi con atorvastatina, con un profilo di sicurezza sovrapponibile a quello riscontrato nello studio MIRACLE⁸ e il raggiungimento di livelli di colesterolo LDL significativamente inferiori.

La pravastatina è stata testata con somministrazione dalla fase precoce della SCA anche nello studio PACT.¹⁰

In questo trial, la statina era somministrata alla dose di 20 o 40 mg vs placebo entro 24 ore dall'ammissione in pazienti non candidati a rivascolarizzazione per 30 giorni. L'endpoint principale dello studio PACT era la combinazione di morte per qualsiasi causa, IMA (altro rispetto all'evento indice) e riammissione in ospedale per angina pectoris instabile durante il primo mese dopo la randomizzazione. Il trial, disegnato per 10.000 pazienti, è stato interrotto precocemente dopo l'arruolamento di soli 3408 e non è riuscito a dimostrare alcun beneficio statisticamente significativo di un trattamento a bassa o media dose, anche se precoce, di pravastatina (RRR 6,4%; $p = 0,48$).

Un altro trial ha invece confrontato la strategia di somministrazione precoce e ad alte dosi di simvastatina rispetto a una di tipo differito a dosi medie/basse e la fase Z dello studio A to Z.¹¹ Lo studio prevedeva l'impiego della simvastatina per 2 anni e aveva un disegno inusuale: il braccio a trattamento intensivo prevedeva la somministrazione di 40 mg per un mese e quindi una *up-titration* a 80 mg fino al termine dello studio; il braccio a trattamento differito prevedeva la somministrazione di placebo per 4 mesi e poi simvastatina, 20 mg, per gli ulteriori 20 mesi. Anche in questo studio l'endpoint principale era combinato e costituito da morte cardiovascolare, IMA, reospedalizzazione per SCA e ictus. Sebbene la terapia precoce con simvastatina ad alte dosi si sia associata a una riduzione dell'11% dell'endpoint principale combinato rispetto al trattamento tardivo a bassa dose, la differenza tra i due regimi non è risultata statisticamente significativa (RRR 11%; $p = 0,14$). La curva di sopravvivenza di Kaplan-Meier per i due regimi non divergeva fino a circa 4 mesi dall'inizio della terapia, suggerendo che l'inizio precoce della terapia intensiva con simvastatina non migliora gli esiti rispetto all'inizio tardivo di un regime moderato. Sotto il profilo della sicurezza, la somministrazione di simvastatina ad alte dosi non si è dimostrata scevra di effetti collaterali, risultando percentualmente meno epatotossica, ma più dannosa per la muscolatura striata rispetto al trattamento con atorvastatina ad alte dosi. Nel gruppo trattato con alte dosi si sono infatti verificati tre casi di rhabdomiolisi.

Un altro studio¹² ha testato l'efficacia della fluvastatina. Il disegno del trial prevedeva il confronto tra la somministrazione di fluvastatina, 80 mg/die (40 mg bid), vs placebo in pazienti con IMA. La durata del trattamento era di un anno e l'endpoint principale era composito e costituito dalla presenza di ischemia residua valutata con elettrocardiogramma ambulatoriale della durata di 48 ore eseguito dopo 6 settimane ed eventi cardiaci maggiori rappresentati da morte improvvisa, IMA e ictus fatali, morte per qualsiasi causa, recidiva di IMA o recidiva di ischemia che richiedesse reospedalizzazione o rivascolarizzazione. Dopo un anno di trattamento, la riduzione della colesterolemia totale era del 13% e del tasso di LDL colesterolo del 21% nel gruppo che assumeva 80 mg di fluvastatina. Al termine del follow-up, nel gruppo in trattamento farmacologico non è emersa una significativa riduzione né di ischemia residua né degli altri endpoint. Il trial ha arruolato solo 540 pazienti e, per ammissione stessa degli autori, il campione esiguo è un'altra ragione del mancato raggiungimento della significatività. Il solo dato incoraggiante è stato il riscontro in un'analisi post hoc di un trend ($p = 0,084$) di maggior beneficio del trattamento con fluvastatina nei pazienti con ischemia residua post-IMA più evidente.

Recente e molto ricco di promesse è il trial ARMIDA-ACS.¹³ La popolazione oggetto di questo lavoro era costituita da pazienti con NSTEMI inviati al laboratorio di emodinamica entro 48 ore dal ricovero. In questi pazienti, il trattamento era costituito dalla somministrazione di un carico di atorvastatina di 80 + 40 mg oppure di placebo 12 ore prima dell'esecuzione di angioplastica. L'endpoint era l'incidenza di morte, IMA o TVR a 30 giorni dalla procedura. Il risultato è stato la presenza di 17 eventi nel gruppo placebo rispetto a 5 in quello con somministrazione di atorvastatina ($p = 0,01$). Gli eventi erano costituiti, nella quasi esclusività, da infarti periprocedurali. Il limite dello studio è rappresentato dall'esiguità del campione (191 pazienti arruolati in totale) con piccole differenze, comunque non significative, nelle caratteristiche demografiche dei due gruppi. In effetti, nel gruppo placebo i pazienti avevano età maggiore, maggiore incidenza di malattia multivasale e minore utilizzo di inibitore delle gli-

coproteine IIb/IIIa durante la procedura (l'impiego di tali farmaci era lasciato alla volontà dell'operatore). Se questo dato fosse confermato da un trial randomizzato molto più ampio, supporterebbe l'indicazione a un trattamento *upstream* con statina ad alte dosi nei pazienti con SCA precocemente indirizzati a una strategia invasiva.

L'interesse scientifico per l'impiego precoce e aggressivo di farmaci ipolipemizzanti con raggiungimento di livelli di LDL ≤ 70 mg/dl è il razionale di un ampio studio attualmente in corso che confronta il trattamento in doppio cieco di simvastatina, 40 mg, associata a ezetimibe, 10 mg, contro il trattamento con simvastatina titolabile tra 40 e 80 mg fino al target di colesterolo LDL sopra riportato. Lo studio, denominato IMPROVE-IT, prevede l'arruolamento di oltre 15.000 pazienti con SCA e l'inizio del trattamento entro 10 giorni dall'ospedalizzazione dopo rivascolarizzazione e stabilizzazione del quadro clinico. L'endpoint primario è composito ed è costituito da morte per evento cardiovascolare, eventi coronarici maggiori dopo almeno 30 giorni dalla randomizzazione e ictus. La fine dell'arruolamento è prevista per il giugno 2009 e il follow-up medio sarà di 2,5 anni.

Le metanalisi

Recentemente, sono comparsi in letteratura numerosi lavori di revisione sull'utilizzo delle statine e tre lavori si sono rivolti all'impiego di alte dosi nella fase acuta della SCA con analisi dei trial precedentemente citati, oltre ad altri di piccole dimensioni e di lavori compatibili con le caratteristiche di omogeneità scelte per il lavoro di metanalisi.¹⁴⁻¹⁶

Dalla revisione metanalitica dei lavori sulle statine nella SCA si evince che il beneficio comparirebbe oltre il quarto mese dall'inizio della somministrazione, con evidenze statisticamente significative a partire dal sesto mese. Tale beneficio tende a mantenersi nel tempo e a persistere a due anni; non vi sono ancora report di trattamenti più prolungati. Inoltre, nella metanalisi di Afilalo et al. il dato più significativo è che il trattamento con alte dosi di statina è significa-

tivamente benefico se iniziato in pazienti in condizione di instabilizzazione della coronaropatia e non se somministrato a pazienti durante i periodi di stabilità.

LA NOSTRA ESPERIENZA

I risultati dei trial, i report di numerose esperienze più piccole e la partecipazione a un trial multicentrico attualmente in corso (IMPROVE-IT) ci hanno spinto a introdurre nella terapia dei pazienti che giungono nella nostra UTIC la somministrazione di una statina ad alte dosi. La molecola utilizzata è l'atorvastatina per il profilo di sicurezza e di efficacia emerso dai trial randomizzati.^{8,9} La nostra casistica riguarda 99 pazienti (Tabella 2) tra i 356 ricoverati globalmente per SCA tra dicembre 2006 e dicembre 2007 che, entro le 24 ore, sono stati sottoposti a una valutazione del quadro lipemico e della funzione renale ed epatica (Tabella 3). Quattro pazienti avevano insufficienza renale di grado

Tabella 2. Caratteristiche demografiche della popolazione

Età	40-85	m 65,4 ± 11,7
Maschi	64	
Femmine	35	
STEMI	67	
NSTEMI	26	
UA	6	
Diabetici	19	
Dislipidemici in trattamento	30	
Creatinina	2,11-0,7	m 0,91 ± 0,3

Tabella 3. Quadro lipemico basale al ricovero

Colesterolo totale	297-124	m 192,8 ± 43
Colesterolo HDL	88-36	m 51,2 ± 14,6
Colesterolo LDL	185-54	m 113,2 ± 32,9
Trigliceridi	375-39	m 122,2 ± 62

lieve (creatininemia $> 1,5 > 2,0$ con e-GFR > 60 ml/min). L'atorvastatina alla dose di 80 mg/die in unica somministrazione è stata iniziata entro 24 ore dal ricovero. Durante la degenza sono state monitorate l'attività renale e la funzione epatica. Nel periodo intraospedaliero due pazienti hanno ridotto il dosaggio per innalzamento (peraltro $< \times 3$ ULN) delle transaminasi, mentre non si è verificato peggioramento della funzione renale correlabile a somministrazione della statina. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a coronarografia: 7 hanno successivamente ricevuto trattamento medico, 3 rivascolarizzazione chirurgica e 89 procedura interventistica. Tra questi ultimi non si è verificato nessun caso di trombosi acuta né subacuta. La terapia consigliata alla dimissione è riportata nella Tabella 4, con l'obiettivo di mantenere il C-LDL < 100 mg/dl. Tra i pazienti dimessi con atorvastatina ad alte dosi si sono verificati due casi di astenia (6,8%) in assenza di mialgia e aumento di CPK, regredito con la riduzione della posologia. Si è verificato un caso di aumento di CPK $< \times 3$ ULN con mialgia e con associato aumento delle transaminasi, regredito con l'interruzione della statina.

A un follow-up di 6 mesi, i pazienti dimessi con trattamento medico o interventistico hanno avuto un contenuto numero di nuove ospedalizzazioni per eventi acuti. Tre pazienti (2,9%) hanno sviluppato un nuovo episodio di SCA (1 STEMI, 1 NSTEMI, 1 UA) dovuto in 1 caso a progressione di malattia e in 2 casi a restenosi intrastent di tipo *bare metal*. Altri tre pazienti sono stati nuovamente ricoverati per procedure programmate.

La nostra casistica è costituita da numeri ancora contenuti. L'uso intraricovero dell'atorvastatina ad alte dosi si è dimostrato sicuro e la tolleranza alla terapia soddisfacente, con assenza di eventi avversi severi.

DISCUSSIONE

La somministrazione di statina ad alte dosi in pazienti ricoverati in ospedale per SCA non è ancora una realtà diffusa nelle nostre UTIC. L'approccio terapeutico al paziente ricoverato per STEMI o NSTEMI è volto alla stabilizzazione dei sintomi e del compenso emodinamico e alla rivascolarizzazione. Il trattamento del dismetabolismo è spesso confinato al controllo della glicemia. Tuttavia, vi è una solida evidenza emersa negli ultimi anni di un beneficio nell'inserimento della statina già nelle prime fasi del ricovero per SCA. L'impiego precoce, soprattutto se ad alte dosi, in virtù degli effetti ancillari, contribuirebbe a fornire un'azione sulla stabilizzazione della placca, ristabilirebbe la funzione endoteliale e contribuirebbe al raffreddamento dell'attività delle piastrine.

Con queste molteplici azioni, oltre alla diminuzione del colesterolo, le statine potrebbero risultare per certi aspetti sinergiche agli antiaggreganti piastrinici e per certi altri peculiari nella loro azione antinfiammatoria. La sicurezza per il trattamento non prolungato nel tempo sembra essere consolidata; ovviamente, è fondamentale il monitoraggio degli enzimi epatici e del CPK. Il vantaggio di un impiego ad alte dosi in fase acuta si esplicherebbe sicuramente in riduzione degli eventi sia *hard* (mortalità) sia *soft* dopo il sesto mese dall'inizio del trattamento e il beneficio ottenuto sarebbe destinato a mantenersi nel tempo. Il trial TIMI-22 evidenziava comunque già a 30 giorni un vantaggio dell'utilizzo precoce dell'atorvastatina. Suggestiva, ma non ancora suffragata da numeri idonei, l'ipotesi di un vantaggio per eventi periprocedurali di rivascolarizzazione interventistica derivanti da un "carico" di atorvastatina pre-PCI. Qualora questa osservazione fosse validata da un trial di ampie dimen-

Tabella 4. Trattamento alla dimissione

Pazienti con C-LDL > 130 mg/dl	Atorvastatina 80/mg die	29% dei pazienti
Pazienti con C-LDL 100-130 mg/dl	Atorvastatina 40/mg die	27% dei pazienti
Pazienti con C-LDL < 100 mg/dl	Atorvastatina 20/mg die	44% dei pazienti

sioni, darebbe all'atorvastatina una veste di farmaco con proprietà potenti di passivare una placca e di ridurre gli eventi tromboembolici da procedura interventistica. Al di là di un suggerimento del trattamento all'inizio del ricovero, è comunque una raccomandazione contenuta nelle linee guida dello NSTEMI sia europee dell'ESC¹⁷ sia delle Società Scientifiche americane ACC/AHA¹⁸ quella di iniziare il trattamento con statine durante la degenza. Tale comportamento si concretizzerebbe in una maggiore compliance del paziente al proseguimento dell'assunzione a domicilio nei mesi successivi. Iniziare con un alto dosaggio, inoltre, consentirebbe di raggiungere più brevemente i target desiderabili di colesterolo LDL.

Può essere ipotizzabile una strategia diametralmente opposta a quella tradizionalmente in uso: non iniziare con dosi medie/basse di statina e poi eseguire una *up-titration* o una sostituzione della molecola fino a ottenere nel tempo il target di LDL, ma iniziare con un elevato dosaggio per sfruttare nel momento instabile della malattia coronarica tutti gli effetti del farmaco e poi eseguire una *down-titration* nei momenti di stabilità. Dalla revisione della letteratura appare comunque evidente che non vi è un effetto di classe, ma di farmaco nell'efficacia in corso di SCA. Non tutte la statine si comporterebbero con eguale efficacia: anzi, le evidenze appaiono essere attualmente solo per l'utilizzo dell'atorvastatina in quanto le altre statine testate nella SCA non hanno prodotto dati di significativa efficacia. Come ultima osservazione, ma non meno importante in tempi di estrema attenzione al costo della sanità, vi è la constatazione in un recente lavoro¹⁹ di un favorevole rapporto costo-beneficio nella somministrazione di alte dosi di atorvastatina nei confronti di un dosaggio medio di simvastatina: il vantaggio è classicamente espresso in termini di Quality-Adjusted Life-Years (QALY). Con un calcolo basato sui parametri Medicare statunitensi, e quindi non esportabile parimenti nel Sistema Sanitario Nazionale italiano, vi sarebbe un costo inferiore a 30.000 \$ per QALY, e quindi un vantaggio economico, nel trattamento nei pazienti con SCA, ma non in quelli con coronaropatia in fase stabile.

Appare quindi clinicamente utile, efficace e sicuro

Abbreviazioni e acronimi

SCA	Sindrome coronarica acuta
IMA	Infarto miocardico acuto
STEMI	Infarto miocardico acuto con sopraslivellamento ST
NSTEMI	Infarto miocardico acuto senza sopraslivellamento ST
UA	Angina instabile
C-LDL	Colesterolo LDL
C-HDL	Colesterolo HDL
PCR (hs-PCR)	Proteina C reattiva (proteina C reattiva ad alta sensibilità)
ULN	Livello superiore di normalità

instaurare, in corso di SCA, un trattamento precoce con alte dosi di atorvastatina: tale atteggiamento al beneficio clinico dovrebbe associare anche il beneficio economico.

Bibliografia

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. *Lancet* 1994;344:1383-1389
2. The LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) Study Group. A randomized trial in patients with previous acute myocardial infarction and/or unstable angina pectoris. *N Engl J Med* 1998;339:1349-1357
3. Pfeffer MA, Sacks FM, Moyè LA, et al. The CARE trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:125-130
4. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, et al. Global burden of cardiovascular diseases. *Circulation* 2001;104:2746-2753
5. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2005;45:89-118
6. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001;285:430-436
7. Fonarow G, Wright RS, Spencer FA. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol* 2005;96:611-616
8. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACLE Study – a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-1718
9. Cannon CP, Braunwald E, McHabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-1504
10. Thompson PL, Meredith I, Amerena J, et al. Effect of pravastatin com-

- pared with placebo initiated within 24 hours of onset of acute myocardial infarction or unstable angina: the Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) trial. *Am Heart J* 2004;148(1):e2
11. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes – Phase Z of the A to Z Trial. *JAMA* 2004;292:1307-1316
12. Liem AH, van Boven AJ, Veeger NJGM, et al.; FLORIDA Study Group. Effect of fluvastatin on ischemia following acute myocardial infarction: a randomized trial. *Eur Heart J* 2002;23:1931-1937
13. Patti G, Pasceri V, Colonna G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention. *JACC* 2007;49:1272-1278
14. Briel M, Schwartz GG, Thompson PL, et al. Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:246-257
15. Afilalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart* 2007;93:914-921
16. Hulten E, Jackson JL, Douglas K, et al. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome. *Arch Intern Med* 2006;166:1814-1821
17. Bassand JP, Hamm C, Ardissimo D, et al. Guidelines for the diagnosis and the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598-1660
18. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC* 2007;50:652-726
19. Chan PS, Nallamothu BK, Gurm HS, et al. Incremental benefit and cost-effectiveness of high dose statine therapy in high-risk patients with coronary artery disease. *Circulation* 2007;115:2398-2409

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Tullio Usmiani
S.C. Cardiologia 2
A.O.U. S. Giovanni Battista
C.so Bramante, 88
10126 Torino
Tel.: 011-6335564
Fax: 011-6335565
E-mail: tusmiani@molinetto.piemonte.it

Il ruolo della cardio-RM nello studio dell'infarto del miocardio con sopraslivellamento del tratto ST

V. Cospite, M. Guglielmo, D. Orlando, M. Caruso, M. Midiri,* P. Assennato, A. Rotolo, E. Hoffmann

Università degli Studi di Palermo, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico,

Unità Operativa di Cardiologia Interventistica ed Emodinamica

**Istituto di Radiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico, Palermo*

Abstract

La risonanza magnetica (RM) cardiaca perfusionale è un metodo non invasivo e non ionizzante con una risoluzione spaziale, temporale e di contrasto nel complesso superiore a quella delle tecniche di imaging (ecocardiografia, scintigrafia e PET) utilizzate per la valutazione non invasiva della cardiopatia ischemica. L'esame è altamente riproducibile, operatore-indipendente e consente un'analisi quantitativa o semi-quantitativa che garantisce l'attendibilità dei risultati, anche grazie all'impiego di software di analisi post-processing dedicati.

In questo articolo descriviamo due casi clinici di pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) sottoposti ad angioplastica primaria presso la nostra U.O. di Emodinamica e Cardiologia Interventistica, valutati con RM cardiaca dopo stabilizzazione del quadro clinico e a 6 mesi dall'evento acuto.

Parole chiave: Cardio-RM; Valutazione non invasiva; Cardiopatia ischemica

Cardiac MRI is a non-invasive and non-ionizing method with a spatial and temporal resolution higher than that of imaging techniques (echocardiography, scintigraphy, and PET) used for similar purposes. The technique is highly reproducible, operator-independent and allows either a quantitative or semi-quantitative analysis that ensures the reliability of results, thanks to the use of dedicated post-processing softwares.

This article describes two clinical cases of patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) who underwent primary angioplasty assessed with cardiac MRI after stabilisation of the clinical presentation and 6 months after the acute event.

Key words: Cardiac MRI; Non-invasive evaluation; Ischemic cardiomyopathy

INTRODUZIONE

Nonostante la risonanza magnetica (RM) non sia allo stato attuale una tecnica usata di routine nella valutazione del paziente con cardiopatia ischemica, ha le potenzialità per diventare lo strumento più completo per lo studio di questa condizione patologica. La RM cardiaca è ampiamente riconosciuta come tecnica di riferimento per la valutazione quantitativa dei volumi ventricolari sinistro e destro, frazione di eiezione, massa e funzione ventricolare regionale. Può essere impiegata per identificare infarti acuti e cronici e zone ischemiche, distinguere zone di miocardio stordito e

ibernato da zone di necrosi determinando la vitalità miocardica, valutando anche la presenza di ostruzione microvascolare. La RM permette inoltre di studiare la perfusione miocardica ed è utile nel dimostrare le complicanze dell'infarto miocardico acuto, come aneurismi ventricolari, pseudoaneurismi, perforazione del setto interventricolare e insufficienza mitralica e per mostrare la presenza di trombi nel ventricolo sinistro. Lo studio in fase cronica dell'infarto consente a sua volta di ottenere immagini e misurazioni con la massima indipendenza dall'operatore, che consentono un'ottimale valutazione dei processi di rimodellamento e dell'efficienza delle terapie mediche e/o inter-

ventistiche.¹ Nel presente articolo illustriamo due casi clinici di pazienti con STEMI sottoposti ad angioplastica primaria presso la nostra U.O. di Emodinamica e Cardiologia Interventistica valutati dopo piena stabilizzazione del quadro clinico con RM Cardiaca. È stato effettuato inizialmente lo studio morfologico e funzionale delle camere cardiache con RM, seguito dall'acquisizione, per lo studio della perfusione, di immagini dopo somministrazione di mezzo di contrasto con tecnica del primo passaggio e immagini di *delayed contrast enhancement* (DE), acquisite 10-15 minuti dopo la somministrazione e.v. di gadolinio. I pazienti sono stati inoltre seguiti con follow-up clinico, elettrocardiografico ed ecocardiografico e hanno ripetuto la RM cardiaca con gadolinio dopo circa 6 mesi dall'evento coronarico acuto.

CASO CLINICO I

Paziente di 63 anni, iperteso e diabetico, senza precedente storia clinica di cardiopatia ischemica, giunto alla nostra osservazione a 60' dall'insorgenza del dolore toracico per STEMI inferiore. È stato prontamente sottoposto a PCI primaria (*door-to-balloon* 30') per subocclusione della coronaria destra sul II tratto, con applicazione di stent metallico RM-compatibile (Figure 1 e 2), seguita da infusione di abciximab nelle successive 12 ore. Dopo la procedura, l'ECG ha mostrato una completa risoluzione del sopraslivellamento ST-T. L'ecocardiogramma non ha messo in evidenza anomalie della cinesi segmentaria e ha mostrato normale funzione sisto-diastolica del ventricolo sinistro. I livelli massimi di TnI sono stati di 21,1 ng/ml (v.n. 0-0,1 ng/ml). Lo studio con RM nucleare, eseguito circa 10 giorni dopo l'infarto, ha mostrato, in particolare nelle sequenze Triple IR, iperintensità di segnale nel segmento medio inferiore come da presenza di edema parietale. Sempre a livello del segmento medio inferiore si è evidenziata, alle sequenze di perfusione, area di ipoperfusione transmurale e, alle sequenze di DE, iperintensità di segnale con carattere di transmuralità (Figura 3). Al follow-up clinico non sono emersi eventi cardiovascolari significativi. Il paziente è rimasto asin-



Figura 1. Caso 1. Subocclusione della coronaria destra.

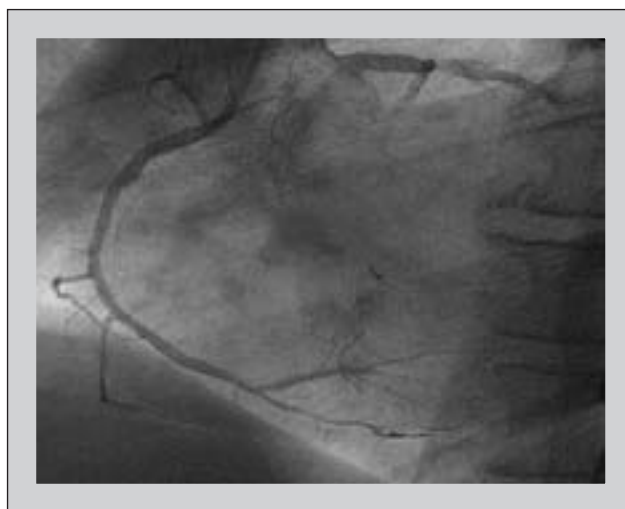


Figura 2. Caso 1. Risultato angiografico post-PCI.

tomatico per dolore toracico; stabile il quadro ecocardiografico ed elettrocardiografico. Alla programmata RM non sono emerse variazioni morfo-funzionali significative rispetto all'esame precedente e al DE sono stati confermati i segni di necrosi transmurale a livello inferiore medio.

CASO CLINICO 2

Si tratta di un paziente di 59 anni, iperteso e diabetico, con precedente storia clinica di cardiopatia

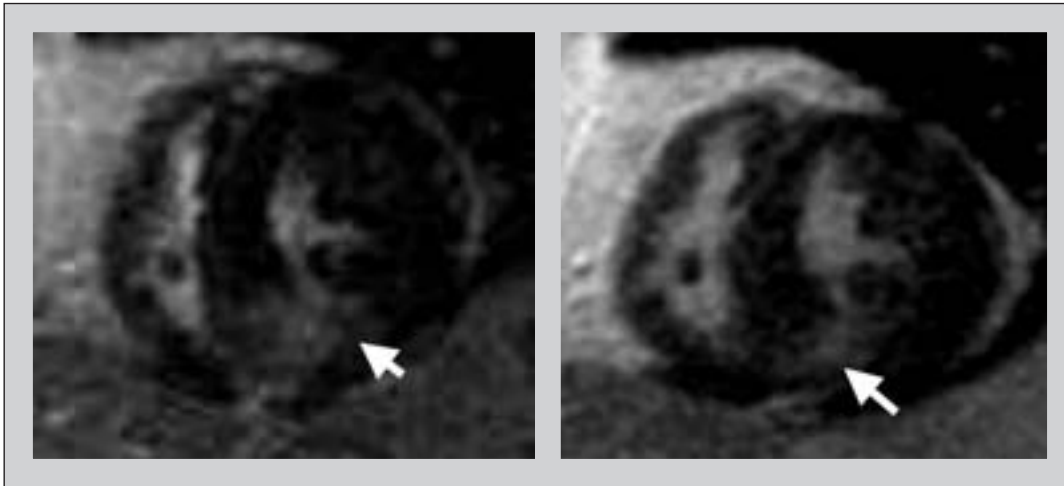


Figura 3.
Caso 1. Immagini di DE in asse corto ottenute in fase acuta dopo stabilizzazione del quadro clinico (a sinistra) e dopo 6 mesi dall'evento (a destra). In entrambi i casi si nota accumulo del mdc a livello del segmento medio inferiore di tipo transmurale.

ischemica: pregresso infarto miocardico laterale trattato con successo, circa 8 anni addietro, con fibrinolisi sistemica (r-tPA). La successiva indagine angiografica aveva mostrato occlusione del primo ramo marginale ottuso e stenosi critiche di primo e secondo rami diagonali, non rivascularizzati; il paziente nei successivi anni si è mantenuto asintomatico.

Il paziente è giunto alla nostra osservazione per STEMI antero-laterale (a 45' dall'esordio dei sintomi) ed è stato sottoposto a PCI primaria con applicazione di stent metallico RM compatibile (*door-to-balloon* 60') per occlusione dell'arteria interventricolare anteriore sul tratto medio, con flusso angiografico finale TIMI 3 (Figure 4 e 5); è seguita l'infusione di abciximab nelle 12 ore successive. L'ecocardiogramma ha mostrato acinesia dell'apice, del setto interventricolare anteriore distale, della parete anteriore distale, della parete laterale medio-basale e della parete posteriore medio-basale, con volumi normali e frazione di eiezione intorno al 50%. Il valore massimo della TnI durante la degenza è stato di 42 ng/ml (v.n. 0-0,1 ng/ml).

A circa 10 giorni dall'infarto, dopo stabilizzazione del quadro clinico, è stata eseguita la valutazione con RM nucleare. L'analisi della cinesi segmentaria ha mostrato acinesia dei segmenti antero- e infero-laterale medi, ipocinesia dei segmenti antero-laterale basale, infero-laterale basale e dei segmenti inferiori medio e distale. Dopo somministrazione di mezzo di contrasto con tecnica del "primo passaggio", si è

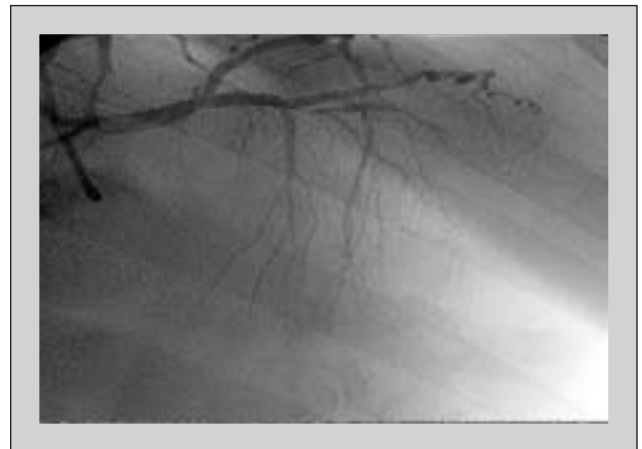


Figura 4. Caso 2. Stenosi critica arteria interventricolare anteriore.



Figura 5. Caso 2. Risultato angiografico post-PCI.

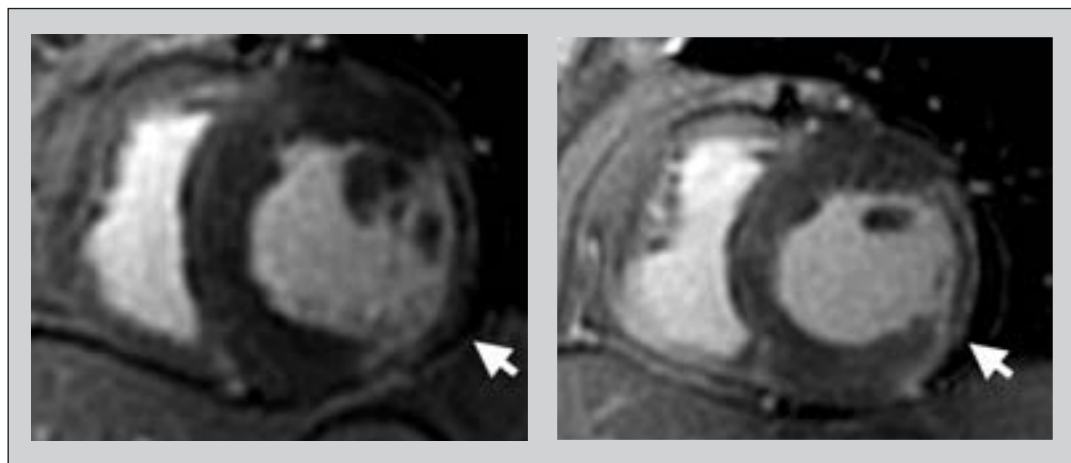


Figura 6.
Caso 2. DE a livello dei
segmenti antero-laterali
basale e medio e dei
segmenti infero-laterali
basale e medio.

apprezzato difetto di perfusione con estensione sub-endocardica nel segmento antero-settale medio e con estensione transmurale nel segmento infero-settale medio. L'analisi della sequenza di DE ha evidenziato multiple aree di accumulo del mezzo di contrasto a livello dei segmenti antero-laterali basale e medio, dei segmenti infero-laterali basale e medio (Figura 6), dei segmenti distali anteriore e inferiore e dell'apice vero (Figura 7). Inoltre, nei segmenti antero-settale medio



Figura 7. Caso 2. DE a livello dell'apice vero.

e infero-settale medio si è rilevata la persistenza di una disomogenea iperintensità di segnale (Figura 8), nel cui contesto si apprezzavano aree di ipointensità compatibili con fenomeno di *no-reflow*.

Al successivo follow-up clinico, il paziente è rimasto asintomatico per dolore toracico; sostanzialmente invariati i quadri elettrocardiografico ed ecocardiografico, quest'ultimo indicativo di significativo rimodellamento ventricolare in sede di recente e pregressa necrosi (segnalato assottigliamento in questa sede con spessori <6 mm). Alla RM cardiaca di controllo è stata inoltre evidenziata una sostanziale stabilità del pattern di DE (Figure 9 e 10). L'analisi quantitativa dei parametri morfo-funzionali indicava inoltre un lieve incremento dei volumi ventricolari con indici di FE sostanzialmente invariati.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I vantaggi della RM cardiaca nello studio del post-IM sono molteplici. La RM è una metodica non invasiva che non espone il paziente a radiazioni ionizzanti. Ha una risoluzione spaziale, temporale e di contrasto nel complesso superiore a quella delle tecniche di imaging (ecocardiografia, scintigrafia e PET) utilizzate per scopi analoghi. L'esame è altamente riproducibile, operatore-indipendente e consente un'analisi quantitativa o semi-quantitativa che garantisce l'attendibilità dei risultati, anche grazie all'utilizzo di software

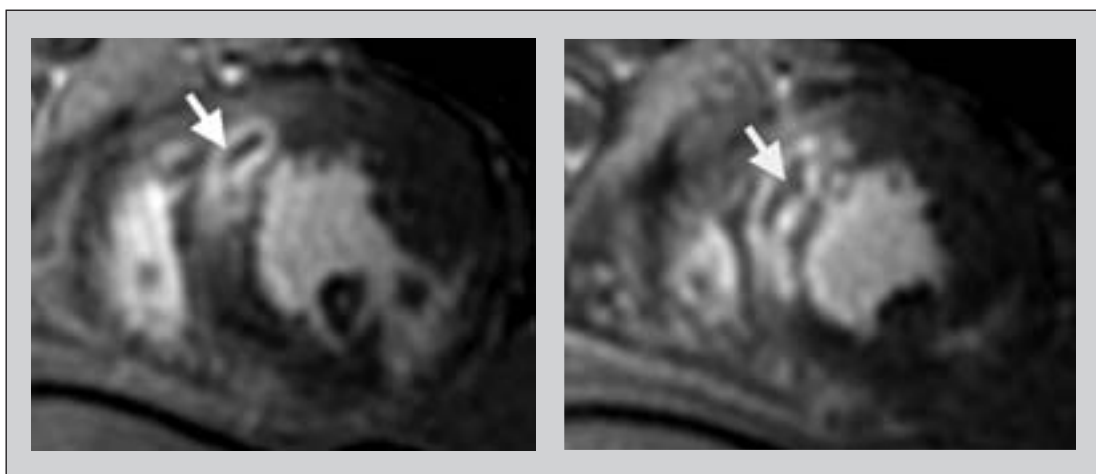


Figura 8.
Caso 2. In asse corto le immagini mostrano il fenomeno del no-reflow a livello dei segmenti antero-settale medio e infero-settale medio (area di diffusa iperintensità di segnale con, nel contesto, immagine di ipointensità).

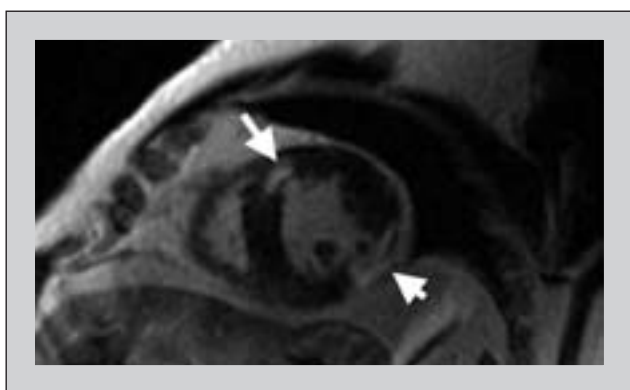


Figura 9. Caso 2. DE a livello dei segmenti antero-settale, posterolaterale (follow-up).

di analisi post-processing dedicati.² Lo sviluppo delle tecniche di contrasto tardivo dopo iniezione di gadolinio (DE)³⁻⁷ ha consentito di riconoscere accuratamente gli IM transmurali e subendocardici risultati misconosciuti anche alla PET, metodica di riferimento per la valutazione della vitalità miocardica.^{8,9}

L'estensione del DE sembra essere correlata in maniera negativa alla probabilità di recupero della funzione ventricolare, fornendo un'importante informazione prognostica¹⁰ di tipo aggiuntivo rispetto alla valutazione della mera FE durante la fase acuta del post-infarto. È infatti possibile che la presenza di miocardio stordito durante il post-infarto porti a una sotto-stima della FE; può essere inoltre presente un'ipercinesia del miocardio non infartuato come meccanismo compensatorio.¹¹

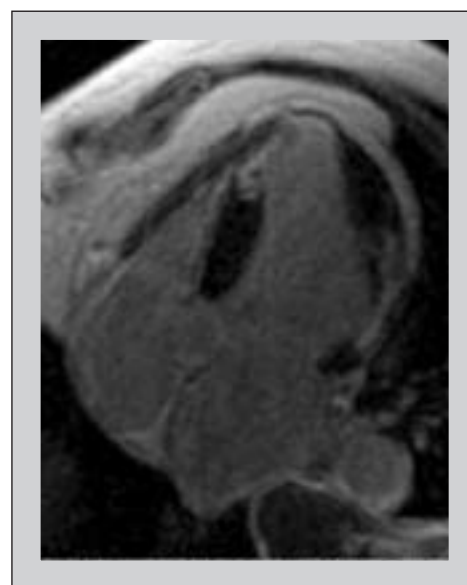


Figura 10. Caso 2. Persistenza di DE a livello dell'apice vero (follow-up).

L'ostruzione microvascolare rilevata con RM è inoltre associata al rimodellamento ventricolare negativo e a un'aumentata probabilità di eventi cardiovascolari, indipendentemente dall'estensione dell'infarto miocardico.¹²

Tuttavia, esistono alcuni limiti che vanno presi in considerazione, che riguardano in generale i costi dell'esame e, nell'applicazione specifica in pazienti con IMA, la scelta del momento in cui eseguire l'esame. Il tempo ideale per l'analisi del *no-reflow* andrebbe infatti collocato nelle prime 48 ore dopo la riperfusione che

segue all'evento ischemico acuto. La vulnerabilità del paziente in questa fase clinica in genere rende difficile l'esecuzione dell'esame e inoltre esiste il rischio di sovrastimare l'entità della necrosi per fenomeni di edema interstiziale.

La tendenza attuale della Comunità Scientifica Internazionale è quella di diffondere l'applicazione della metodica su più ampia scala con studi internazionali multicentrici. La nostra esperienza dimostra che, in casi selezionati, nei tempi successivi alla stabilizzazione clinica dei pazienti con IM, la RM fornisce importanti informazioni diagnostiche, utili alla stratificazione prognostica e alle strategie terapeutiche dei singoli pazienti.

Bibliografia

1. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J* 2004;25:1940-1965
2. Positano V, Santarelli MF, Lendini L. Automatic characterization of myocardial perfusion in contrast enhanced NIRM. *EURASIP Journal on Applied Signal Processing* 2003;5:413-422
3. Kim RJ, Wu RJ, Chen RJ, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2001;343:1445-1453
4. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology* 2001;218:215-223
5. Fieno DS, Kim RJ, Chen EL, et al. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of myocardium at risk: distinction between reversible and irreversible injury throughout infarct healing. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1985-1991
6. Oshinski JN, Yang Z, Jones JR, et al. Imaging time after Gd-DTPA injection is critical in using delayed enhancement to determine infarct site accurately with magnetic resonance imaging. *Circulation* 2001;104:2838-2842
7. McNamara MT, Higgins CB, Schechtman N, et al. Detection and characterization of acute myocardial infarction in man with the use of gated magnetic resonance. *Circulation* 1985;71:717-724
8. Lauerma K, Niemi P, Hanninen H, et al. Multimodality MR imaging assessment of the myocardial viability: combination first pass and late contrast enhancement to wall motions dynamics and comparison with FDG-PET initial experience. *Radiology* 2000;217:729-736
9. Klein C, Nekolla SG, Bengel FM, et al. Assessment of myocardial viability with contrast enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography. *Circulation* 2002;105:162-167
10. Shapiro M, Nieman K, Nasir K, et al. Utility of cardiovascular magnetic resonance to predict left ventricular recovery after primary percutaneous coronary intervention for patients presenting with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007;100:211-216
11. Camici PG, Prasad SK, Rimoldi OE. Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability. *Circulation* 2008;117:103-114
12. Tarantini G, Rizzolini R, Cacciavillani L, et al. Influence of transmural, infarct size, and severe microvascular obstruction on left ventricular remodeling and function after primary coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2006;98:1033-1040

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Marco Guglielmo
Via E. Serretta, 2B
90146 Palermo
Tel.: 328-6738557
Fax: 091-6554320
E-mail: guglielmo.marco@libero.it

Il dubbio in medicina: talora paga

Il caso clinico

A. Bianchi

Cardiologia, Ospedale S. Luca,
Istituto Auxologico Italiano-IRCCS, Milano

PREMESSA

Soggetto di anni 68 di sesso maschile, normoteso e con tre fattori di rischio coronarico: ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia e importante familiarità per CAD. Padre deceduto per IMA (morte improvvisa) e un fratello sottoposto a bypass aortocoronarico. Il paziente nel 2004 è asintomatico, senza precedenti cardiovascolari ed essendo appassionato giocatore di tennis si sottopone a valutazione cardiologica.

OBIETTIVITÀ E DIAGNOSTICA

PA: 130/80 toni ritmici validi, respiro nella norma, non stasi polmonare. Non pulsazioni addominali anormali. Non edemi declivi. Pedie nella norma. Non soffi carotidei percepibili. I valori lipidici mettono in evidenza una dislipidemia mista prevalentemente sul versante dei trigliceridi, che mostrano evidente incremento in presenza di solo trattamento dietetico, mentre mostrano riduzione dei valori stessi dapprima con omega 3 (3 g/die) e successivamente con fibrati (200 mg/die). È peraltro presente una tendenza a basso valore di HDL e lieve incremento di colesterolo totale e LDL.

L'ECG di base è nella norma (Figura 1). Il test ergometrico massimale mette in evidenza un sottoslivellamento di ST tendenzialmente ascendente di entità piuttosto elevata e con punto J decisamente basso (Figura 2). L'ecografia (Figura 3) mette in evidenza parametri assolutamente normali:

- VSD 50 mm
- VSS 31 mm
- VTD 98 ml
- Parete posteriore e SIV 10 mm
- FE 66%
- Massa VS 181 g
- Bulbo AO 36 mm
- Atrio sin. 38 mm
- Cinesi globale e distrettuale nella norma

Viene posta indicazione a scintigrafia miocardica da sforzo. Il test ergometrico risulta sovrapponibile al precedente (Figura 3), mentre la scintigrafia presenta un quadro di normoperfusione e quindi assenza di ischemia inducibile (Figura 4). La scintigrafia non conferma dunque il sospetto clinico di ridotta riserva coronarica ipotizzata dai due test ergometrici. Il paziente permane asintomatico e continua il trattamento antidi-lipidemico per tre anni (valutazioni cardiologiche annuali con ECG sempre nella norma). Nel 2007, il paziente si sottopone a una nuova visita cardiologica ed ECG (ambedue nella norma) ed esegue test ergometrico esclusivamente in termini di prevenzione cardiovascolare. Il test ergometrico, massimale, mostra sottoslivellamento di ST sempre ascendente e con punto J sempre basso, come nel primo test ergometrico (Figura 5). Le domande a questo punto sono state:

- a) Eseguire controllo a distanza?
- b) Scintigrafia da sforzo?
- c) TC coronarica?
- d) Coronarografia?

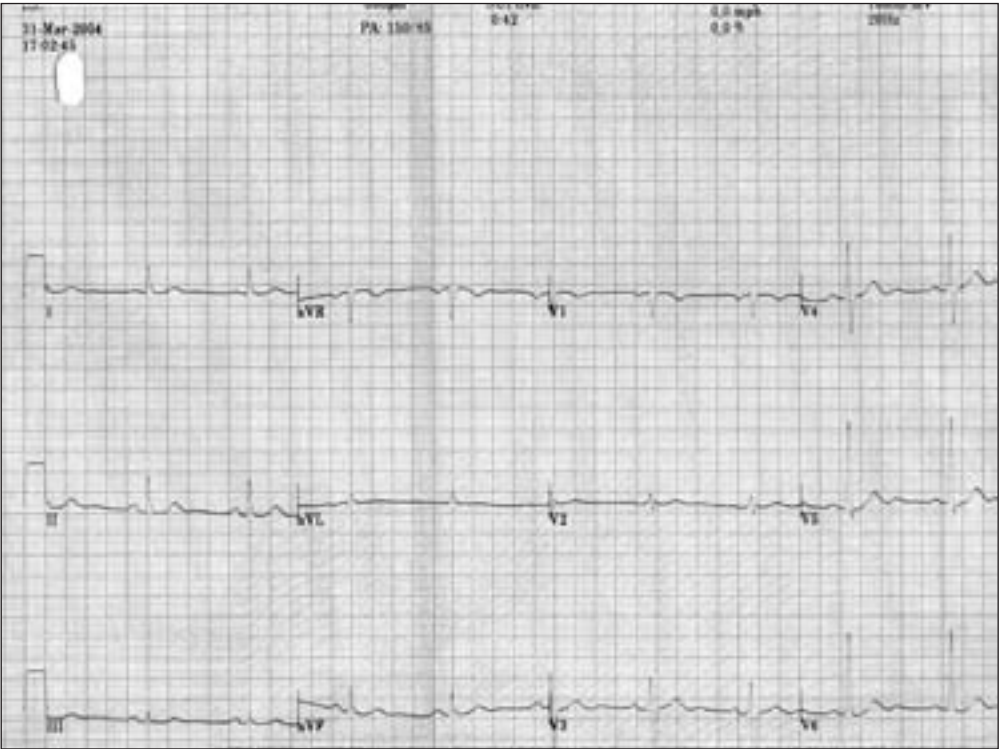


Figura 1.
Elettrocardiogramma.

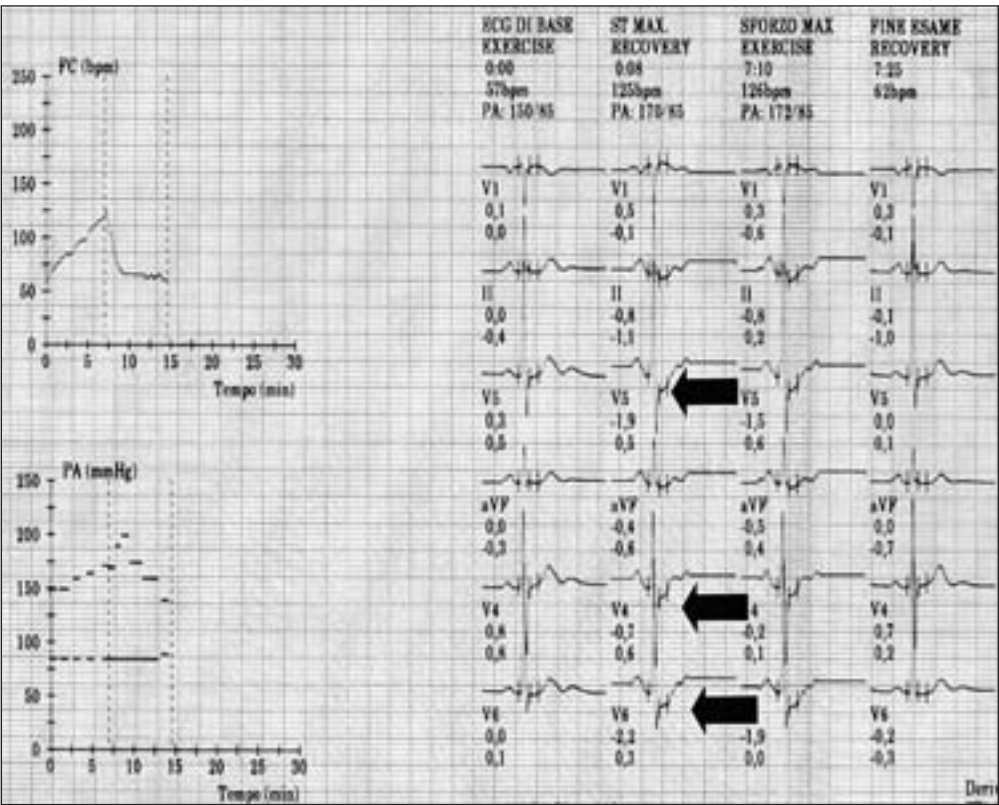


Figura 2.
Test ergometrico.



Figura 3.
Ecocardiogramma
doppler.

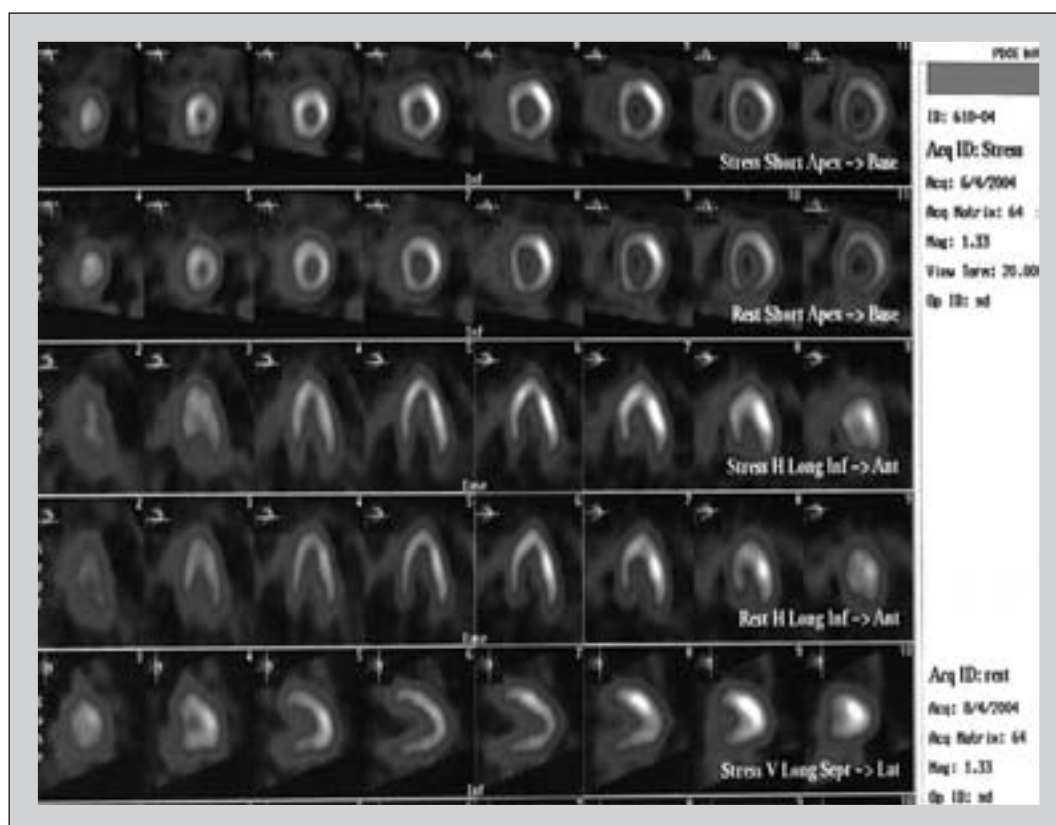


Figura 4.
Scintigrafia miocardica
da sforzo.

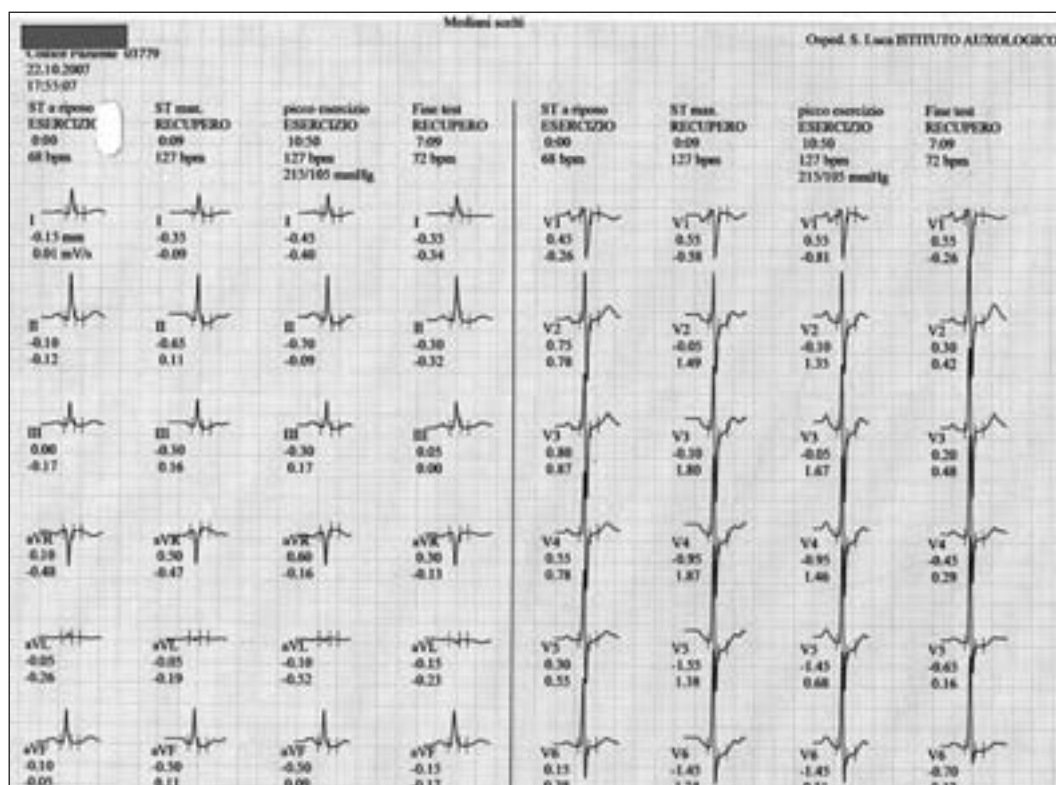


Figura 5.
Test ergometrico.

Essendo il paziente asintomatico ed essendo il sottoslivellamento di ST ascendente, si soprassiede a esame coronarografico (anche su richiesta del paziente) e si esegue TC coronarica (Figura 6). La TC coronarica mostra:

- Tronco comune: placca eccentrica non calcifica non stenotante
- IVA prox.: placca mista con calcificazioni eccentriche e componente soft, 10 mm, con stenosi a clessidra del 50-60%
- Anomalia congenita del ramo IVA insolitamente breve e vicariato da D1
- D1: dominante con calcificazioni eccentriche non stenotanti
- Cx: accumuli ateromasici
- Cdx: dominanza destra. Alterazioni ateromasiche di tipo misto eccentriche non stenotanti
- IVP e PL normali

Il dubbio è se eseguire la coronarografia in quanto il test ergometrico, massimale, mostra un sottoslivellamento ascendente seppur con punto J basso e il

paziente è totalmente asintomatico. In considerazione dell'importante familiarità per coronaropatia e delle alterazioni ateromasiche coronariche, seppur non stenotanti, ma presenti ubiquitariamente si opta per l'esecuzione dell'esame coronarografico. La coronarografia (Figura 7) viene condotta con ecografia intracoronarica guidata e rivela:

- Tronco comune esente da lesioni aterosclerotiche stenotanti
- IVA prox. stenosi del 70%
- IVA media biforcazione in 2 rami: settale e diagonale con stenosi dell'80%
- Cx irregolarità
- Cdx non stenosi

Si esegue PTCA + stent medicato (Figura 8) con gonfiaggi simultanei su IVA prox. e settale prox.:

- IVA prox. pre-PTCA: stenosi 70%; post-PTCA: stenosi 0%
- IVA media e settale: pre-PTCA 80%; post-PTCA: 0%

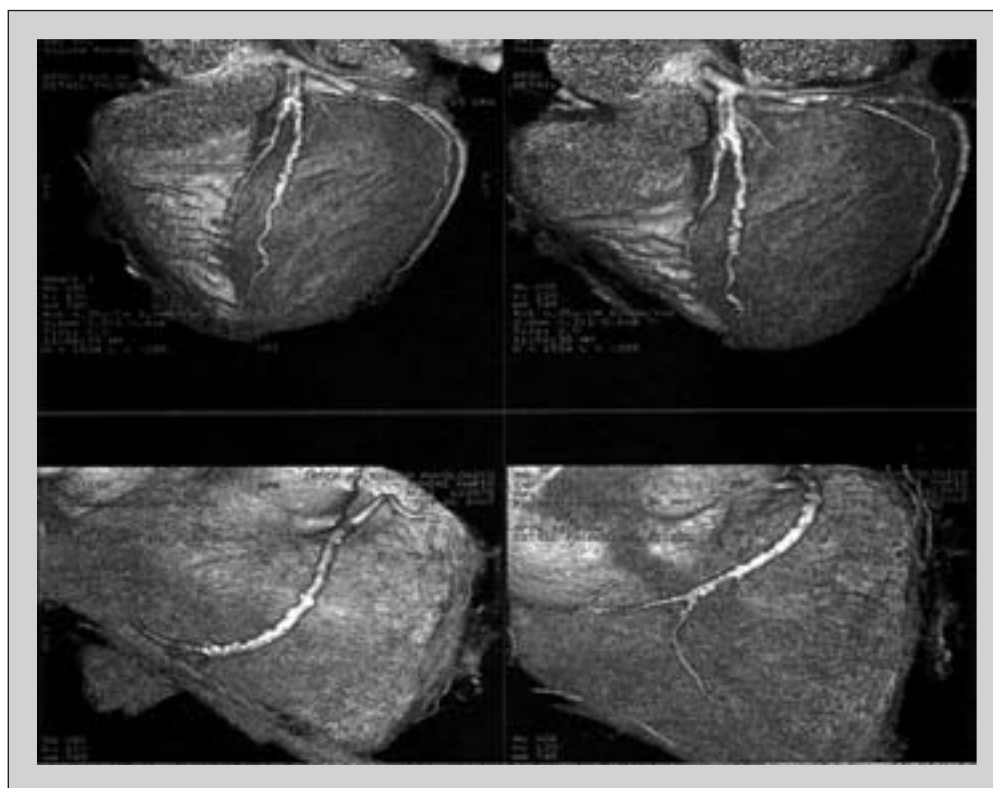


Figura 6. TC coronarica.



Figura 7. Coronarografia.

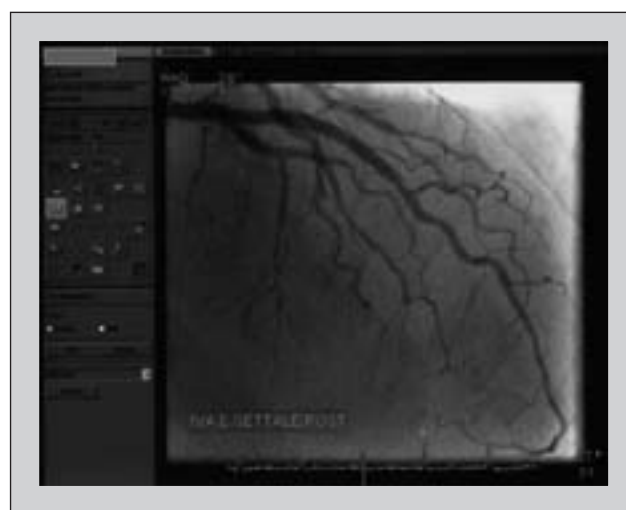


Figura 8. Coronarografia post-PTCA + stent.

CONSIDERAZIONI PRELIMINARI

A questo punto possiamo trarre alcune considerazioni preliminari. Il primo test ergometrico ha mostrato ST sottoslivellato, ascendente, ma di discreta entità.

La scintigrafia da sforzo eseguita di conseguenza non ha dimostrato ischemia inducibile. Il secondo test ergometrico, dopo 4 anni, ha pressoché ricalcato il primo. La TC coronarica ha sottostimato il numero e l'entità delle stenosi, anche se ha definito un interes-

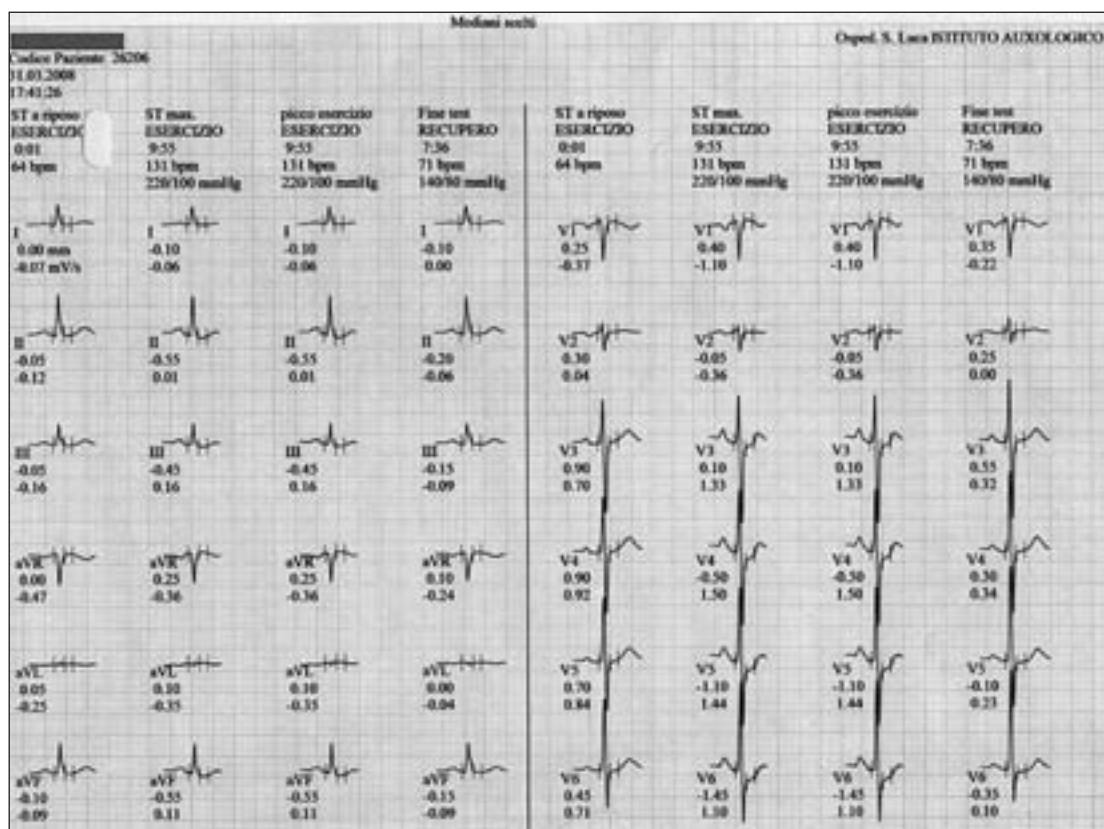


Figura 9.
Test ergometrico.

samento plurivascolare, seppure ad aspetto non critico. La coronarografia è stata dirimente ed essenziale non solo in termini diagnostici, ma anche terapeutici.

Il primo messaggio che possiamo trarre è che esistono falsi positivi, ma (attenzione!) esistono anche falsi negativi (vedi scintigrafia), che anche le tecnologie avanzate come la TC coronarica (pur supportata da recenti trial di validazione ed efficacia)^{1,2} non è ancora il gold standard diagnostico, mentre la coronarografia mantiene tuttora la sua validità diagnostica e terapeutica in combinazione con la PTCA.

Il paziente, a 6 mesi dalla coronarografia, viene sottoposto a controllo clinico cardiologico ed ECG di base, che si presentano assolutamente nella norma. Il test ergometrico (Figura 9) massimale mostra ancora sottoslivellamento di ST durante esercizio, sempre ascendente, anche se di entità minore rispetto ai precedenti e a punto J sempre basso. Il dubbio in questa fase del

percorso clinico-diagnostico è se ripetere la coronarografia, tenuto conto che il paziente aveva avuto un'imponente assunzione di raggi nell'arco dei 6 precedenti mesi e in una sequenza molto ravvicinata con TC e coronarografia. Si soprassedie all'esecuzione della coronarografia e si esegue un eco-stress (Figura 10). L'esame viene eseguito con infusione di 0,84 mg/kg di dipiridamolo, seguita da 1 mg di atropina per la valutazione della riserva coronarica, ed evidenza:

- Assenza di modificazioni della contrattilità e dell'ispessimento sistolico a carico di tutti i segmenti del profilo ventricolare sinistro
- Assenza di significative modificazioni dell'ECG
- Assenza di sintomi

Conclusioni: test non diagnostico per ischemia miocardica inducibile.



Figura 10.
*Eco-stress
farmacologico.*

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Il messaggio finale di questo caso clinico può essere così riassunto:

- Il test ergometrico deve essere sempre massimale per essere diagnostico
- L'ST sottoslivellato, ma ascendente, non sempre è aspecifico
- La TC coronarica se, da un lato, permette di valutare il numero di vasi interessati, non sempre riesce a definire l'esatta entità delle stenosi
- La scintigrafia e la TC coronarica sono gravate da un'elevata assunzione di raggi
- La coronarografia rimane il gold standard nella valutazione della malattia coronarica
- L'eco-stress in mani e... occhi esperti rappresenta un buon "surrogato" dell'esame emodinamico

Il follow-up, attualmente impostato con controllo cardiologico semestrale e con la costante attenzione all'attenuazione dell'impatto dei fattori di rischio modificabili, ci dirà se il percorso clinico-diagnostico

seguito per il nostro paziente si è dimostrato efficace per la sua salute e la sua qualità di vita.

*È men male agitarsi nel dubbio
che riposare nell'errore.*

A. MANZONI

Storia della colonna infame

Bibliografia

1. Hausleiter J, Meyer T, Hadamitzky M, et al. Non-invasive coronary computed tomographic angiography for patients with suspected coronary artery disease: The Coronary Angiography by Computed Tomography with the Use of Submillimeter resolution (CACTUS) trial. *Eur Heart J* 2007;28:3034-3041
2. Abdulla J, Ahlstrom SP, Gotshe O, et al. 64 multislice detector computed tomography coronary angiography as potential alternative to conventional angiography: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2007;28:3042-3050

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Alfio Bianchi
Via Mac Mahon, 5
20155 Milano
E-mail: alfiobianchi@tin.it

Un bigeminismo atriale e ventricolare: qual è il meccanismo?

V. Carbone,* C. Ciotola,† G. Oreto§

*Centro Studi ARCA, Area Disturbi del Ritmo e della Conduzione †ARCA Campania

§Dipartimento di Medicina e Farmacologia, Università di Messina



Figura 1. Derivazione V1. Le due strisce in alto rappresentano una registrazione continua a velocità standard (25 mm/sec). In basso viene presentata una striscia "compattata", registrata a 10 mm/sec.

L'elettrocardiogramma della Figura 1 è stato registrato in una paziente di 64 anni, pochi giorni dopo un intervento di sostituzione valvolare mitralica. Si osservano i seguenti fenomeni:

- La durata delle P sinusali (0,17 secondi) e la loro morfologia difasica (+/-) in V1, con ampia componente negativa terminale profonda circa 2 mm e larga 0,10 secondi, depongono per un ingrandimento atriale sinistro.
- Solo un complesso ventricolare su due è preceduto da un'onda P sinusale con un intervallo P-R compatibile con la conduzione A-V (0,20 secondi).
- I complessi QRS sono alternativamente *preceduti* (battiti 1, 3, 5, ecc.) o *seguiti* (battiti 2, 4, 6, ecc.) da un'onda P. I primi sono di origine sinusale, mentre i secondi sono complessi di scappamento giunzionale. Le P che seguono a breve distanza i battiti giunzionali deformano il tratto ST o l'onda T (vedi la registrazione a 10 mm/sec), hanno la medesima morfologia.

gia di quelle certamente sinusali e intervengono con intervalli R-P variabili tra 0,28 e 0,44 sec. Questi elementi consentono di escludere che esse esprimano una retroattivazione atriale da parte del segnapassi sostitutivo giunzionale: anche le P che seguono da vicino i QRS giunzionali sono di origine sinusale, dissociate dal precedente complesso ventricolare.

- Il ciclo sinusale compreso tra una P che segue da vicino un QRS e la successiva P *condotta* misura 100-102 centesimi di secondo, pari a una frequenza di 60 al minuto (Figura 2), mentre l'intervallo P-P compreso tra una P *condotta* e la P successiva, dissociata dal QRS, ha una durata molto maggiore e lievemente variabile (tra 218 e 228 centesimi di secondo): occorre ammettere che in questo lungo intervallo "manchi" un'onda P, per cui siamo in presenza di un blocco seno-atriale di II grado. Ma di che tipo di blocco seno-atriale si tratta?

P-P lungo è sempre inferiore al doppio di quello breve. La diagnosi è, pertanto, blocco seno-atriale 3:2 tipo Mobitz. Si tratta, tuttavia, di una situazione relativamente atipica poiché nel classico blocco seno-atriale tipo Mobitz 3:2 l'intervallo P-P lungo è esattamente doppio di quello breve.¹ Il diagramma della Figura 3 illustra il meccanismo dell'aritmia.

La sequenza della conduzione seno-atriale inizia con l'impulso S1, che corrisponde a un'onda P dissociata dal QRS. L'impulso sinusale successivo (S2) è trasmesso all'atrio con un tempo di conduzione seno-atriale costante, dando luogo a un'onda P seguita dall'attivazione dei ventricoli. Il terzo impulso sinusale (S3) si blocca nella giunzione seno-atriale e provoca una lunga pausa.

La Figura 2 mostra che in questo ECG è presente un bigeminismo ventricolare, oltre a quello atriale, poi-



Figura 2. Parte dell'ECG presentato nella Figura 1. I numeri sopra il tracciato indicano, in centesimi di secondo, gli intervalli P-P, mentre quelli sotto il tracciato corrispondono agli intervalli R-R.

Le onde P mostrano un raggruppamento bigemino, con alternarsi di intervalli P-P brevi e lunghi, una circostanza che suggerisce un blocco seno-atriale 3:2. Gli intervalli P-P lunghi, contenenti un impulso sinusale non condotto agli atri, hanno una durata superiore al doppio di quelli brevi, per cui si può escludere un blocco seno-atriale 3:2 tipo Wenckebach, nel quale l'intervallo

ché i complessi ventricolari sono raggruppati a due a due. I cicli R-R, infatti, sono alternativamente lunghi (165-168) e brevi (158-162): i complessi che giungono al termine degli intervalli R-R più lunghi sono battiti di scappamento giunzionale, mentre quelli che chiudono gli R-R più brevi sono di origine sinusale. Si verifica, quindi, un *bigeminismo di scappamento-cattura*,

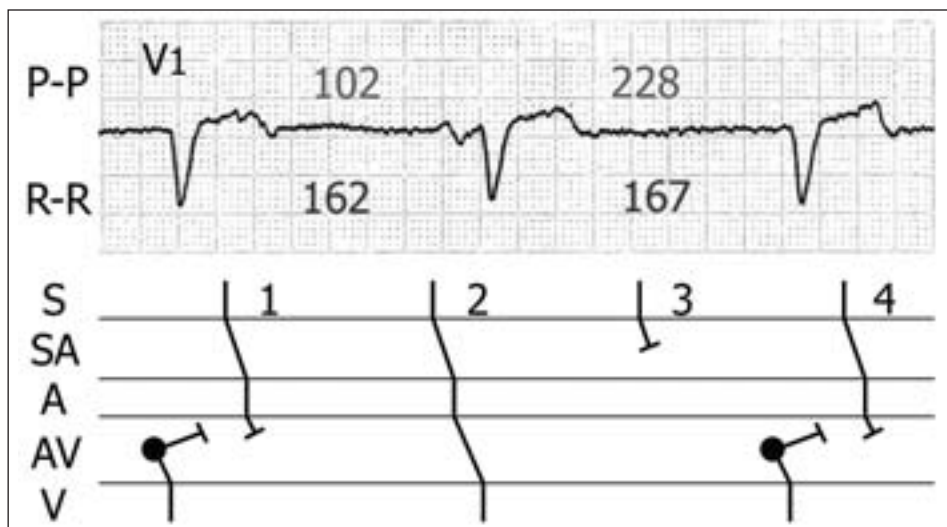


Figura 3. Meccanismo del blocco seno-atriale. S, nodo del seno; SA, giunzione seno-atriale; A, atrio; AV, giunzione atrio-ventricolare; V, ventricolo. Ulteriori spiegazioni nel testo.

cioè quella particolare forma di ritmo che si osserva in alcuni casi di blocco atrio-ventricolare o seno-atriale di secondo grado, purché sia presente un ritmo di scappamento. Per il realizzarsi di questo bigeminismo è necessario che il ciclo sinusale "efficace", cioè quello compreso tra due successive onde P condotte, sia più lungo della somma del ciclo di scappamento e del periodo refrattario del segnapassi sussidiario; in questa situazione, ogni volta che l'impulso sinusale si paga

ai ventricoli depolarizza il focus automatico e ne riassume il ciclo. Altra condizione essenziale perché si manifesti un *bigeminismo di scappamento-cattura* è che l'impulso di scappamento non retroattivi l'atrio e non scarichi il nodo del seno, cioè che il ritmo sinusale non venga disturbato.²

La Figura 4 mostra come le onde P condotte corrispondano a ogni secondo impulso sinusale di una

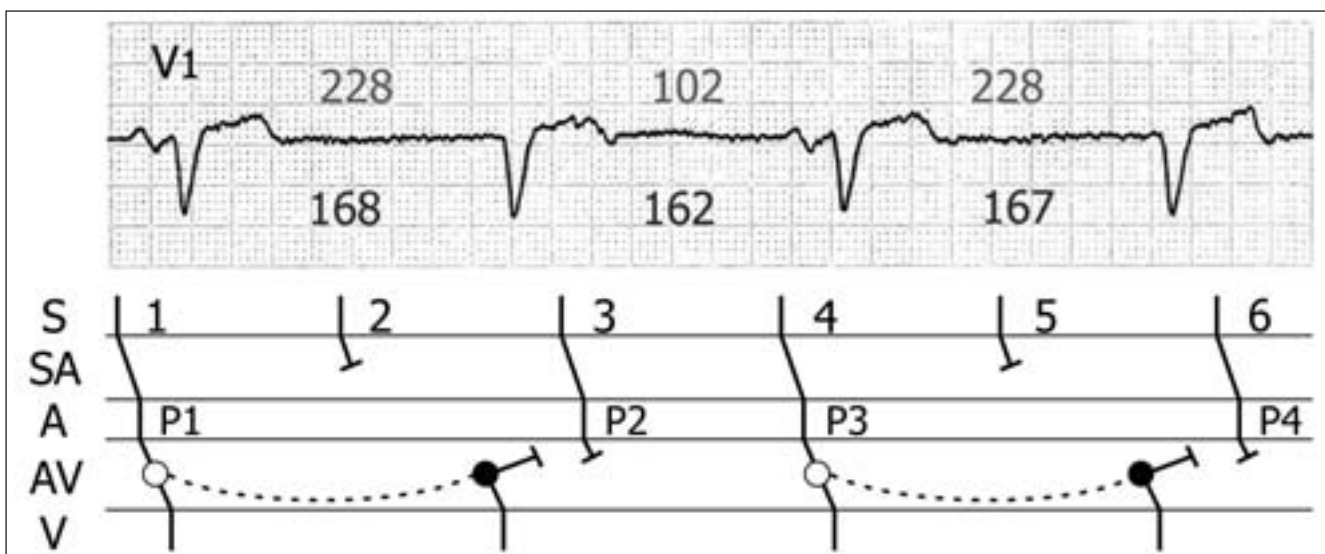


Figura 4. Blocco seno-atriale tipo Mobitz 3:2 e bigeminismo di scappamento-cattura. I cerchi vuoti indicano la cattura del segnapassi giunzionale da parte degli impulsi sinusali condotti ai ventricoli. La linea curva tratteggiata indica la durata del ciclo di scappamento. Spiegazioni nel testo.

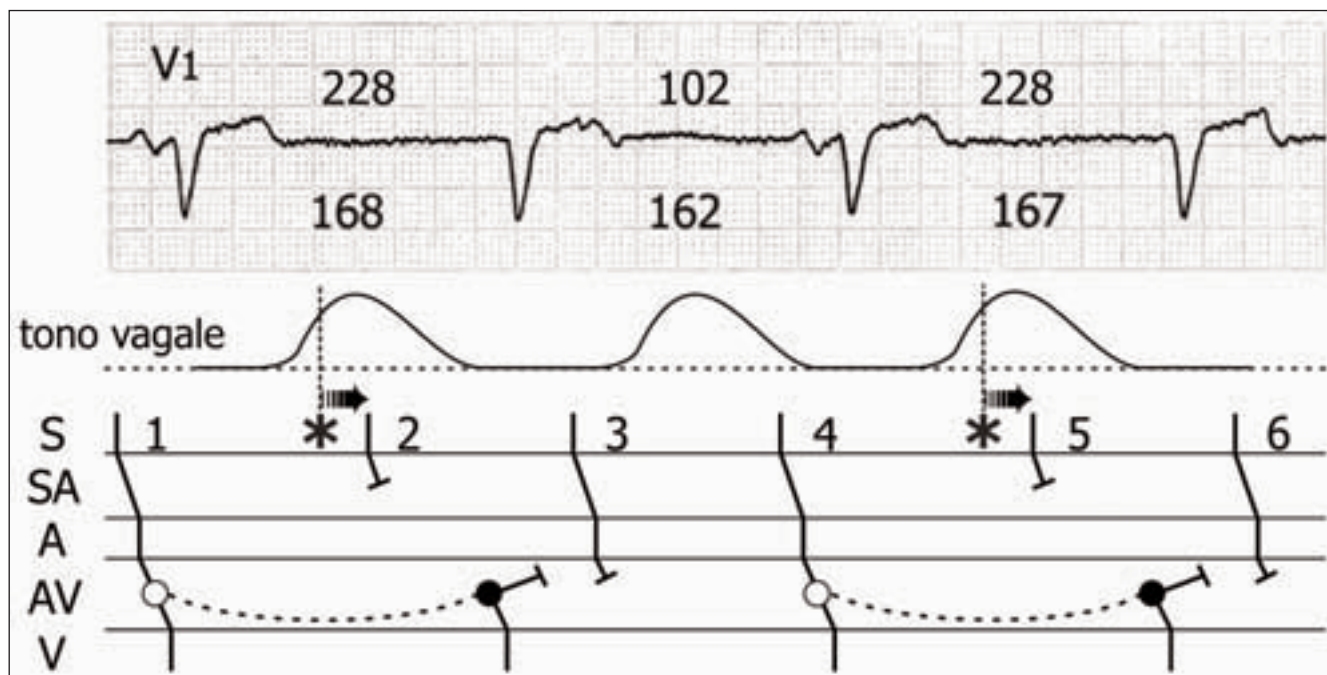


Figura 5. Aritmia sinusale ventriculofasica. Il grafico superiore esprime le fluttuazioni del tono vagale prodotte dalla sistole ventricolare, a partire dal livello basale (linea tratteggiata). Gli asterischi indicano il momento in cui sarebbero stati emessi gli impulsi sinusali 2 e 5 in assenza dell'ipertono vagale post-sistolico; le frecce rappresentano il ritardo nella maturazione di questi impulsi da parte dell'esaltato tono vagale.

sequenza 3:2 (ad es., S4, che genera P3): il ciclo sinusale "efficace" (P1-P3), pertanto, misura 330 centesimi di secondo. Nello schema, il primo impulso sinusale che si comunica agli atri (P1) e depolarizza i ventricoli cattura il segnapassi giunzionale (*cerchio aperto*) ed è seguito dalla pausa del blocco seno-atriale, che viene interrotta dal battito di scappamento. La successiva P "efficace" (P3) riesce a raggiungere i ventricoli poco prima che si completi un altro ciclo di scappamento giunzionale; nel corso del suo viaggio, l'impulso sinusale depolarizza il focus giunzionale e ne riassetta il ciclo automatico, evitando che esso scariichi nuovamente al momento atteso.

Il *bigeminismo di scappamento-cattura* è, in questo caso, determinato dalle seguenti circostanze:

1. il ciclo sinusale "efficace" è appena più breve di due cicli di scappamento;
2. gli impulsi giunzionali non catturano l'atrio e non riassettano il nodo seno-atriale perché interferiscono con gli impulsi sinusali nella giunzione A-V;
3. ogni impulso sinusale che si comunica alla camera

ventricolare cattura e riassetta il ciclo del segnapassi di scappamento.

Ma perché gli intervalli P-P lunghi sono sempre maggiori del doppio di quelli brevi, mentre nel blocco seno-atriale tipo Mobitz il ciclo P-P lungo dovrebbe essere esattamente doppio di quello breve? Responsabile di questa inattesa atipia è l'*aritmia sinusale ventriculofasica*, il fenomeno nel quale gli intervalli P-P che contengono un QRS risultano più brevi di quelli che non lo contengono. La variabilità dei cicli sinusali dipende dall'effetto emodinamico della sistole ventricolare e dalla conseguente risposta autonoma riflessa, che influenza l'automatismo del nodo del seno. Il sangue espulso con la sistole, infatti, eccita i barorecettori e provoca in via riflessa un aumento del tono vagale. Tale aumento inizia circa 60 centesimi di secondo dopo il QRS, per poi esaurirsi dopo 160 centesimi di secondo dal QRS.³

L'attività sinusale, perciò, subisce un rallentamento quando l'impulso è destinato a cadere durante la fase

di ipertono vagale indotta dalla sistole ventricolare, cioè tra 60 e 160 centesimi di secondo dopo l'inizio del QRS. Nella Figura 5 viene illustrata in maniera schematica l'influenza dell'aritmia sinusale ventriculofasica sulla durata degli intervalli P-P. Il ciclo sinusale "puro", cioè non influenzato da variazioni del tono autonomo, misura 100-102 centesimi di secondo (S3-S4). La durata degli intervalli P-R è 20 centesimi di secondo; assumendo che il tempo di conduzione seno-atriale misuri 12 centesimi di secondo, gli impulsi sinusali 1 e 4 precedono l'inizio del QRS di 32 centesimi di secondo. Gli impulsi S2 e S5, bloccati nella giunzione seno-atriale, dovrebbero essere emessi (*asterischi*) circa 70 centesimi di secondo dopo l'inizio del QRS (102 meno 32), quindi nel pieno dell'ipertono vagale post-sistolico; per tale motivo, essi vengono posticipati, ma di questo ritardo non si può apprezzare alcun segno diretto a causa della mancanza di attivazione atriale.

Gli impulsi sinusali S3 e S6, invece, maturano a una distanza molto breve dal precedente QRS (26-28 centesimi di secondo), in un momento in cui non si è ancora manifestato l'effetto vagotonico del riflesso barore-

ettorale. S3 e S6, perciò, non subiscono alcun ritardo e intervengono nel momento atteso rispetto a S2 e S5, cioè dopo 100-102 centesimi di secondo. Il risultato finale del prolungamento vago-mediato degli intervalli che contengono l'impulso sinusale bloccato (S1-S2 e S4-S5) è rappresentato da cicli P-P lunghi più del doppio rispetto a quelli brevi.

Bibliografia

1. Oreto G, Luzzo F, Satullo G, Donato A. I disordini del ritmo cardiaco. Torino: Centro Scientifico Editore, 1997:15-18
2. Schamroth L. I disordini del ritmo cardiaco. Roma: Marrapese, 1981:349-351
3. Oreto G, Luzzo F, Satullo G, Donato A. I disordini del ritmo cardiaco. Torino: Centro Scientifico Editore, 1997:6-8

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Vincenzo Carbone

Via Ceschelli, 9

80047 S. Giuseppe Vesuviano (NA)

Tel. e Fax: 081-5287237

E-mail: vcarbone@cardionet.it

La valvola aortica bicuspid

C. Galizia, A. Adorni, C. Reverberi

USD Coordinamento attività specialistiche ambulatoriali cardiologiche Dipartimento Cardio-Polmonare, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

INTRODUZIONE

La valvola aortica bicuspid (VAB) è una delle più comuni malformazioni congenite, con una prevalenza nella popolazione generale pari allo 0,5-2%,¹ più frequente nel sesso maschile, con un rapporto tra maschi e femmine di 2:1. Solo il 20% dei pazienti conserva una normale funzione valvolare per tutta la vita; oltre il 30% dei pazienti, invece, va incontro a disfunzione valvolare.² Si riconoscono forme sporadiche e forme familiari, queste ultime a trasmissione autosomico-dominante.

ANATOMIA E ALTERAZIONI DELL'AORTA ASCENDENTE E DELLA RADICE AORTICA

Dal punto di vista anatomico, la VAB presenta numerose varianti.³ La forma più comune è quella con tre seni di Valsalva e mancata separazione di due cuspidi su tre. Ne deriva una VAB con due cuspidi diseguali; il punto di mancata fusione è riconoscibile per la presenza di un rafe fibroso, in cui è assente tessuto valvolare e che in genere è posizionato trasversalmente; solo raramente è in posizione verticale. Tale rafe è situato nel 71% dei casi tra le cuspidi coronariche, nel 15% dei casi tra la cuspidi coronarica destra e la non coronarica e nel restante 3% dei casi tra la cuspidi coronarica sinistra e la non coronarica.

La VAB con due seni di Valsalva e due cuspidi di uguali dimensioni è presente in una percentuale minore di casi. In quest'ultima configurazione non è presente

un rafe. L'alterata geometria della valvola e la turbolenza che si crea a livello delle cuspidi valvolari predispongono il portatore della VAB, già a partire dalla giovane età, allo sviluppo di prolasso delle cuspidi con conseguente insufficienza oppure alla progressiva fibrosi e calcificazione del tessuto valvolare con conseguente stenosi o steno-insufficienza.⁴ La morfologia della VAB sembra avere un significato prognostico, ossia la fusione tra la cuspidi coronarica destra e la cuspidi non coronarica è associata a un rischio maggiore di disfunzione valvolare rispetto agli altri sottotipi, con una più rapida progressione verso la stenosi o l'insufficienza.^{5,6} I pazienti con VAB presentano alterazioni di tipo degenerativo a livello della radice aortica e dell'aorta ascendente.⁷ L'anomalia istologica predominante è rappresentata dalla necrosi medio-cistica; altre anomalie associate sono rappresentate dall'aumento del contenuto di collagene, dalla perdita di cellule muscolari lisce e dalla degenerazione-frammentazione delle fibre elastiche. Sul piano patogenetico queste alterazioni sono dovute a un incremento dell'attività delle metalloproteinasi e a processi apoptotici accelerati, simili a quelle osservate nella sindrome di Marfan e quindi associate allo sviluppo di dilatazione aneurismatica e dissezione dell'aorta.^{8,9}

La VAB è spesso associata ad altre malformazioni cardiovascolari in una quota fino al 20% dei casi. Le più frequenti sono il difetto interventricolare e la coartazione aortica; in particolare, la VAB con fusione tra la cuspidi coronarica destra e la cuspidi coronarica sinistra è maggiormente associata alla coartazione aortica.^{4,10} Inoltre, la VAB è presente nel 50% circa dei pazienti affetti da coartazione aortica. Pertanto, tutti

i pazienti a cui è diagnosticata una coartazione aortica devono essere attentamente valutati per la ricerca della VAB.

PRINCIPALI QUADRI CLINICI

La storia naturale della VAB è caratterizzata dalla progressiva evoluzione verso la stenosi valvolare, secondaria alla fibrosi e alla calcificazione delle cuspidi, oppure verso l'insufficienza, correlata allo stato delle cuspidi o della radice aortica. Nel primo caso, i principali meccanismi eziopatogenetici sono rappresentati dal prollasso di cuspidi ridondanti, dalla retrazione da fibro-calcificazione delle cuspidi e dalla presenza di perforazioni o rimaneggiamento delle cuspidi post-endocarditico. Nel secondo caso, l'insufficienza è correlata alla distorsione della geometria valvolare dovuta alla dilatazione della radice aortica e della giunzione seno-tubulare. È possibile la coesistenza in una VAB di lesioni imputabili a entrambi i meccanismi. Inoltre, nei pazienti con VAB l'incidenza di endocardite infettiva è maggiore e può arrivare fino al 30% ed essere dovuta anche a microrganismi patogeni non comuni.¹¹ Quindi, in tutti i pazienti con VAB è indicata la profilassi dell'endocardite infettiva. Pertanto, in considerazione sia della storia naturale di progressivo deterioramento della VAB con comparsa di disfunzione valvolare sia della predisposizione allo sviluppo di dilatazione, aneurisma e dissezione dell'aorta, i soggetti con VAB devono sottoporsi a un attento follow-up clinico-strumentale essenzialmente costituito da ecocardiogrammi seriati a cadenza annuale oppure ogni sei mesi qualora il diametro dell'aorta e la disfunzione valvolare siano vicini al limite dell'indicazione chirurgica.¹² Oltre all'ecocardio, è indicata l'esecuzione di una TC torace, che consente una migliore valutazione dell'aorta.

CASO CLINICO

Uomo di 49 anni, con anamnesi cardiologica silente, da circa un mese lamentava sintomatologia caratte-

rizzata da tremore involontario localizzato all'arto superiore destro e successivamente riferiva anche comparsa di dolore in regione inguinale destra irradiato al ginocchio (sede di pregressa ernioplastica inguinale). Per la persistenza di tale sintomatologia, caratterizzata da accentuazione del tremore intenzionale esteso anche al capo e al collo, il paziente veniva ricoverato presso il Reparto di Neurologia. All'esame obiettivo, psichismo integro, tremore distonico prevalente all'arto superiore destro con lievi aspetti coreiformi, che si accentuavano con stress emotivi, minimo movimento involontario al capo e collo; nella norma la restante obiettività neurologica.

Durante la degenza sono stati eseguiti i seguenti accertamenti strumentali:

- ECG: normale ritmo sinusale, non alterazioni patologiche della ripolarizzazione
- Rx torace: non lesioni pleuroparenchimali, ombra mediastinica nei limiti
- Ecocolor-Doppler TSA e Doppler transcranico privi di alterazioni patologiche
- L'EEG non evidenziava anomalie di rilievo
- Anche l'ecografia inguinale risultava nella norma
- Alla RM encefalica si evidenziava piccola area ischemica in regione frontale sinistra confermata anche alla SPECT cerebrale

Per escludere una possibile genesi cardioembolica dell'evento ischemico cerebrale veniva programmato un ecocardio TT, motivo per cui il paziente veniva indirizzato presso il nostro centro. All'ecocardio TT: ventricolo sinistro severamente dilatato (VTD 304 ml; Dd 68 mm) con cinetica globale moderatamente depressa (FEVS 43-45%), radice aortica dilatata (48-50 mm) (Figura 1), valvola aortica verosimilmente bicuspid con rigurgito di grado almeno moderato-severo (PHT 245 msec; VC 10 mm) (Figura 2), assenza di gradiente transvalvolare aortico patologico, atrio sinistro non dilatato, assenza di aneurisma del setto interatriale, insufficienza valvolare mitralica di grado lieve, sezioni destre nei limiti, non segni di ipertensione polmonare.

In seguito a tale riscontro, il paziente veniva sottoposto a ecocardiografia TE, che confermava la presenza di bicuspidia aortica (Figura 3) con insufficienza val-



Figura 1. Dilatazione dell'aorta ascendente all'ecocardiogramma transtoracico.

volare di grado moderato-severo e dilatazione dell'aorta ascendente (49-50 mm). Per meglio valutare le dimensioni dell'aorta toracica, il paziente ha eseguito una TC torace con e senza mezzo di contrasto, con riscontro di dilatazione della radice aortica (48 mm) e dell'aorta ascendente (49 mm) (Figure 4 e 5). Per la valutazione preoperatoria il paziente è stato sottoposto a indagine coronarografica, che mostrava coronarie angiograficamente indenni da lesioni significative. Il paziente veniva quindi indirizzato all'intervento cardiocirurgico di sostituzione valvolare aortica e dell'aorta ascendente. L'intervento chirurgico è stato ese-

guito in elezione mediante sternotomia mediana longitudinale, in circolazione extracorporea, con asportazione della valvola aortica e dell'aorta ascendente, con successivo impianto di tubo valvolato con protesi valvolare aortica meccanica n. 25 secondo tecnica Bentall con reimpianto degli osti coronarici.

INDICAZIONI CHIRURGICHE E CONCLUSIONI

Sebbene la storia naturale della VAB sia caratterizzata dalla comparsa di progressiva disfunzione valvolare e dalla dilatazione dell'aorta ascendente, i pazienti rimangono a lungo asintomatici e il riscontro diagnostico è spesso del tutto occasionale, come nello specifico del nostro caso clinico. Molto spesso si arriva all'intervento chirurgico non per la severa valvulopatia, ma per la dilatazione dell'aorta ascendente. Infatti, i soggetti portatori di VAB hanno un maggior rischio di dilatazione aneurismatica dell'aorta, proprio per le alterazioni anatomico-strutturali della parete vasale; questo comporta un rischio aumentato di rottura del vaso stesso. Di qui, l'importanza di un attento monitoraggio delle dimensioni dell'aorta ascendente.

La scelta del tipo di intervento è ancora oggi argomento di ampia discussione in quanto, trattandosi per lo più di pazienti giovani, è sempre difficile anche per

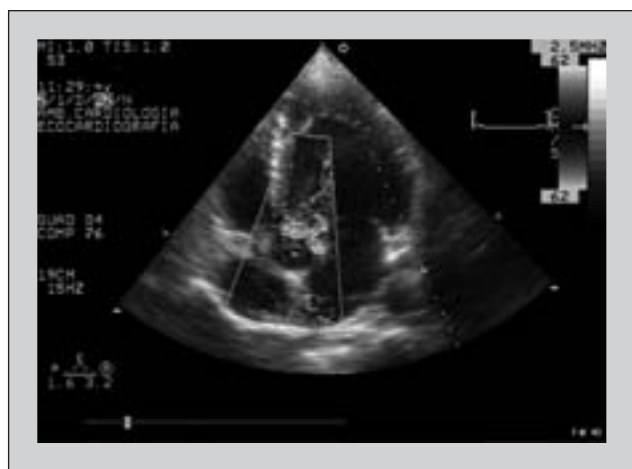


Figura 2. Insufficienza valvolare aortica di grado moderato-severo all'ecocardiogramma transtoracico.



Figura 3. Valvola aortica bicuspid all'ecocardiogramma transesofageo.



Figura 4. Ricostruzione dell'aorta ascendente dilatata alla TC torace: sezione trasversale.



Figura 5. Ricostruzione dell'aorta ascendente dilatata alla TC torace: sezione longitudinale.

l'operatore discriminare tra una chirurgia riparativa o sostitutiva. Le indicazioni alla correzione della disfunzione della VAB sono uguali alle indicazioni per il trattamento chirurgico della malattia della valvola aortica tricuspid.¹³ Per quanto riguarda i criteri per la sostituzione dell'aorta ascendente e/o della radice aortica, essi sono:

- Diametro massimo trasverso dell'aorta ascendente >50 mm in assenza di severa disfunzione valvolare¹³
- Diametro massimo trasverso dell'aorta ascendente >45 mm in presenza di severa disfunzione valvolare¹³
- Incremento del diametro aortico ≥ 5 mm/anno¹³
- Storia familiare di dissezione aortica,¹³ aneurisma aortico o morte improvvisa
- Presenza di sintomi correlati all'aneurisma

Qualora tecnicamente fattibili, sono da preferire gli interventi riparativi della VAB disfunzionante. Questi interventi possono essere distinti in due tipologie: interventi diretti sulle cuspidi (rimozione di calcificazioni focali, resezione triangolare, estensione di cuspidi con patch) e interventi sulla radice aortica, quali *valve-*

sparing, rimodellamento della radice aortica e reimpianto della valvola proposti da Yacoub e David.¹⁴

Qualora non siano attuabili tecniche riparative, è indicata la sostituzione valvolare con protesi (secondo le indicazioni dell'American College of Cardiology/American Heart Association):¹⁵ protesi biologica nei pazienti di età ≥ 65 anni, pazienti con aspettativa di vita ridotta per la presenza di comorbidità e nei pazienti con controindicazione alla terapia anticoagulante; protesi meccanica in tutti gli altri casi.

Nel caso di dilatazione della radice aortica e dell'aorta ascendente, l'intervento chirurgico consiste nella sostituzione con tubo protesico dell'aorta ascendente e della radice aortica. Quest'ultimo prevede il reimpianto degli osti coronarici e si riconoscono due tipi principali: impianto di tubo valvolato (valvola meccanica o biologica) secondo la tecnica di Bentall-De Bono o la sostituzione della radice aortica con tecnica *valve-sparing* secondo le già citate tecniche di Yacoub e David.^{14,16} Quando i lembi valvolari sono intatti, ma vi è indicazione alla sostituzione della radice aortica, gli interventi di *sparing* sono ugualmente indicati.

Sicuramente, le tecniche riparative della VAB, evi-

tando l'impianto di una protesi, sono più vantaggiose: migliore performance emodinamica della valvola, basso rischio di infezione, basso rischio tromboembolico e assenza di complicanze legate alla terapia anticoagulante.¹⁷ Tuttavia, la loro diffusione è piuttosto limitata¹⁸ perché sono più complesse, sostanzialmente limitate al trattamento della VAB insufficiente e soprattutto perché sono associate al rischio di recidiva di disfunzione valvolare con necessità di reintervento.¹⁹ La scelta del tipo di protesi valvolare dipende innanzitutto dalle caratteristiche e dalle esigenze del paziente, che considerano innanzitutto l'età, il sesso, la presenza di comorbidità, lo stile di vita (professione, attività ricreative/sportive/gravidanze, ecc.); per la necessità nelle protesi meccaniche di un'anticoagulazione definitiva, d'altro canto, una protesi biologica può andare incontro a precoce degenerazione²⁰ con eventuale necessità di reintervento nei soggetti giovani.

Per la scelta ottimale del tipo di intervento bisogna anche considerare lo stato morfologico della valvola; nello specifico del nostro caso clinico, l'insufficienza valvolare era secondaria alla dilatazione della radice aortica, mentre le cuspidi valvolari erano integre e non prolassanti, per cui si poteva valutare eventualmente la possibilità di un intervento di *valve-sparing*. Tuttavia, l'elevata incidenza di recidiva di disfunzione valvolare per questo tipo di scelta chirurgica, in considerazione anche della volontà del nostro paziente di eseguire un intervento chirurgico per quanto possibile risolutivo e definitivo, ha determinato la scelta di sottoporlo a sostituzione valvolare con protesi meccanica mediante tubo valvolato.

In conclusione, va ricordato che la prognosi dei pazienti asintomatici con VAB funzionalmente normale o solo lievemente disfunzionante è molto buona, con un'eccellente sopravvivenza a lungo termine. Tuttavia, possono verificarsi nel tempo eventi cardiovascolari tipo scompenso cardiaco o altri eventi più rari (come l'evento ischemico cerebrale del tutto eccezionale e raro del caso clinico descritto), soprattutto con il progressivo malfunzionamento valvolare. I fattori indipendenti di eventi cardiovascolari sono rappresentati soprattutto dall'età ≥ 50 anni e dalla presenza di degenerazione

valvolare al momento della diagnosi. Inoltre, un diametro dell'aorta ascendente ≥ 40 mm è un fattore predittivo indipendente di intervento chirurgico per dilatazione dell'aorta.²⁰

Nel caso del nostro paziente, seppure asintomatico dal punto di vista cardiologico, il riscontro di bicuspidia aortica e dilatazione dell'aorta ascendente è stato del tutto occasionale. L'evento ischemico cerebrale rilevato può essere ricondotto e imputato alla sola patologia valvolare di base, dal momento che il paziente non presentava nessun altro fattore di rischio cardiovascolare e tutti gli accertamenti eseguiti sono risultati negativi. Inoltre, nonostante fosse stata diagnosticata una severa disfunzione ventricolare sinistra con importante dilatazione del ventricolo sinistro, in ogni caso fino al momento dell'osservazione tale riscontro strumentale non aveva dato alcun sintomo clinico di scompenso cardiocircolatorio.

Bibliografia

1. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart* 2000;83:81-85
2. Vallety MP, Semsarian C, Bannion PG. Management of the ascending aorta in patients with bicuspid aortic valve disease. *Heart Lung Circ* 2008 May 28 [Epub ahead of print]
3. Sievers HH, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:1226-1233
4. Beppu S, Suzuki S, Matsuda H, et al. Rapidity of progression of aortic stenosis in patients with congenital bicuspid valve. *Am J Cardiol* 1993;71:322-327
5. Fernandes SM, Sander SO, Khairy P, et al. Morphology of bicuspid aortic valve in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1648-1651
6. Fernandes SM, Khairy P, Colan SD. Bicuspid aortic valve morphology and interventions in the young. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2211-2214
7. Matthias Bechtel JF, Noack F, Sayk F, et al. Histopathological grading of ascending aortic aneurysm comparison of patient with bicuspid versus tricuspid aortic valve. *J Heart Valve Dis* 2003;12:54-61
8. Braverman AC, Guven H, Beardslee MA, et al. The bicuspid aortic valve. *Curr Probl Cardiol* 2005;30:470-522
9. Nataatmadja M, West M, West J, et al. Abnormal extracellular matrix protein transport associated with increased apoptosis of vascular smooth cells in Marfan syndrome and bicuspid aortic valve thoracic aortic aneurysm. *Circulation* 2003;108(Suppl 1):I329-334
10. Ciotti GR, Vlahos AP, Silverman NH. Morphology and function of the bicuspid aortic valve with and without coarctation of the aorta in the young. *Am J Cardiol* 2006;98:1096-1102
11. Ngatchou W, Stefanidis C, Ramadan AS, et al. Recurrent endocarditis of a bicuspid aortic valve due to Q fever. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007;6:815-817

12. Cecconi M, Nistri S, Quarti A, et al. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *J Cardiovasc Med* 2006;7:11-20
13. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al.; The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2007;28:230-268
14. Schafers HJ, Langer F, Aicher D, et al. Remodeling of the aortic root and reconstruction of the bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg* 2000;70:542-546
15. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e1-148.
16. Hughes GC, Swaminathan M, Wolfe WG. Reimplantation technique (David operation) for multiple sinus of valsalva aneurysms. *Ann Thorac Surg* 2006;82:e14-16
17. Yacoub MH, Gehle P, Chandrasekaran V, et al. Late results of a valve-preserving operation in patients with aneurysm of the ascending aorta and root. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:1080-1090
18. Davierwala PM, David TE, Armstrong S, et al. Aortic valve repair versus replacement in bicuspid aortic valve disease. *J Heart Valve Dis* 2003;12:679-686
19. Alsoufi B, Borger MA, Armstrong S, et al. Results of valve preservation and repair for bicuspid aortic valve insufficiency. *J Heart Valve Dis* 2005;14:752-758
20. Banbury MK, Cosgrove DM III, Lytle BW, et al. Long-term results of the Carpentier-Edwards pericardial aortic valve: a 12-year follow-up. *Ann Thorac Surg* 1998;66(Suppl):73-76

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Cinzia Galizia

Tel.: 0521-703274

Fax: 0521-293196

E-mail: cinziagalizia@yahoo.it

Progetto NIDIAR (Non-invasive nuclear Imaging nel Diabetico asintomatico ad Alto Rischio)

M. Mazzanti

Segretario Nazionale del Gruppo Italiano di Cardiologia Nucleare (GICN), Nucleus Member of Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of European Society of Cardiology, Direttore Cardiologia Nucleare, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Presidio Lancisi, Ancona

Il diabete mellito (DM), la cui prevalenza sta aumentando nella popolazione occidentale, rappresenta un fattore predittivo di rischio indipendente di morbidità e mortalità cardiovascolari. Oltre il 70% degli adulti diabetici, rispetto ai non diabetici, presenta eventi cardiovascolari maggiori in misura del doppio negli uomini e di quattro volte superiore nella donna. La comparsa di malattia cardiovascolare nei diabetici si correla, inoltre, a costi sociali estremamente elevati, assorbendo rilevanti risorse sanitarie. In Italia, la spesa per l'assistenza ai diabetici aumenta di 1800 euro fino a 3900 euro per paziente in presenza di complicanze cardiovascolari e, in totale, rappresenta i 2/3 di tutte le risorse dedicate ai diabetici in generale. L'applicazione del teorema di Bayes (secondo sesso, età, fattori di rischio) porta a identificare, in prima istanza a un'anamnesi e visita del paziente, la probabilità clinica pre-test di cardiopatia ischemica (CAD) del singolo soggetto. Esistono algoritmi per la valutazione del *rischio cardiovascolare assoluto* (RCVA) in prevenzione primaria traducendo in software le applicazioni già note in letteratura. L'integrazione dell'algoritmo legato alla probabilità clinica pre-test e delle metodiche diagnostiche non invasive di ultima generazione portano alla misurazione e al grading efficaci dell'aterosclerosi coronarica nel suo stadio più precoce. La strategia da seguire nei diabetici ad "alto rischio" per CAD pare massimizzarsi nel gruppo particolare di soggetti asintomatici. Essi costituiscono il potenziale di pazienti da sottoporre a screening per la diagnosi di CAD occulta

pre-clinica. La diagnosi di tale forma occulta di malattia aterosclerotica coronarica rappresenta la forma essenziale di una strategia di prevenzione mirata a ridurre significativamente, mediante utilizzo di metodiche non invasive e costo-efficaci, gli eventi maggiori. Il valore prognostico di tale strategia non è stato ancora documentato nella letteratura.

Il progetto mira all'impiego della metodica non invasiva mediante Centro Diagnostico Avanzato su Unità Mobile quale strumento di migliore e ottimizzato utilizzo in una rete territoriale.

OBIETTIVI DEL PROGETTO

1. Creare un significativo database di soggetti asintomatici, diabetici ad "alto rischio" sottoposti a imaging cardiaco non invasivo, sottoponendoli in primo approccio a scintigrafia miocardica gated-SPECT (*Single Photon Emission Computerized Tomography*): dimostrazione di prevalenza di ischemia miocardica inducibile (asintomatica).
2. Valutare l'aumento del numero di diagnosi precoci di aterosclerosi coronarica occulta. Come effetto si dovrebbero osservare un incremento del numero delle prestazioni gated-SPECT e una conseguente riduzione di esami invasivi non appropriati (con diminuzione dei costi) e delle liste di attesa presso i centri specialistici.
3. Dimostrare un rapporto favorevole di costo-efficienza

della metodica nucleare gated-SPECT quale *gatekeeper* nei confronti del routinario impiego della metodica radiologica invasiva contrastografica (angiografia coronarica). Ciò si traduce in:

- riduzione significativa dell'incremento di spesa per la diagnostica cardiologica di aterosclerosi coronarica significativa;
 - risparmio significativo di risorse economiche da riallocare in altri settori strategici della sanità locale e nazionale.
4. Dimostrare una significativa riduzione degli eventi cardiaci acuti *hard* (morte cardiaca e infarto miocardico non fatale) nella categoria di soggetti diabetici asintomatici ad alto rischio.
 5. Dimostrare una significativa riduzione degli eventi cardiaci acuti *soft* (angina instabile, PTCA e rivascolarizzazione chirurgica e scompenso cardiaco).
 6. Identificare pattern terapeutici specifici post-test (farmacologici o interventistici) nel rispetto di efficacia e costi.

PRESUPPOSTI SCIENTIFICI E RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Il Progetto NIDIAR intende identificare un approccio diagnostico selezionato alternativo, non invasivo e costo-efficiente per i pazienti diabetici ad alto rischio oggi non stratificati o sottoposti direttamente ad angiografia contrastografica coronarica invasiva (coronarografia).

Per valutare il miglior approccio diagnostico (analisi di costo-efficienza) nei soggetti con sospetta cardiopatia ischemica, vediamo in dettaglio le singole strategie invasive e non invasive disponibili oggi. Un numero elevato di pubblicazioni scientifiche ha già confermato i vantaggi derivanti dall'utilizzo dello stress/rest SPECT imaging come *gatekeeper* prima dell'eventuale esecuzione della coronarografia. In termini economici, questo rispetta il principio dell'*utilizzo selezionato di risorse*, dove cioè i risultati dello SPECT imaging sono in grado di limitare significativamente il ricorso alla più costosa procedura coronarografica poiché sono in grado di escludere, anche prognosticamente, tutti i

pazienti a "basso rischio". Il primo lavoro pubblicato è quello di Hachamovitch et al., in cui la coronarografia a scopo diagnostico era eseguita solo nei pazienti che presentavano alla SPECT, in modo quantitativo, riproducibile e indipendente dall'operatore, anomalie della perfusione miocardica di grado moderato o severo. In questo modo, il numero di procedure coronarografiche si riduceva del 17% per anno.

Le implicazioni per redigere una corretta analisi di costo-efficienza risultavano dal risparmio derivante dal confronto di tutte le procedure diagnostiche, dalla più semplice e non invasiva (prova da sforzo) alla più costosa e invasiva (coronarografia). Questo tipo di analisi è stato applicato dagli autori dello studio multicentrico END (Economics of Non-invasive Diagnosis) recentemente pubblicato. Secondo le linee guida più recenti emanate dalle Società Scientifiche internazionali (American College of Cardiology, American Heart Association e European Society of Cardiology), lo stress SPECT imaging è il test iniziale di prima scelta nei pazienti con dolore toracico e multipli fattori di rischio. Da tali linee guida emerge, inoltre, che l'intervento coronarografico è altamente indicato con appropriatezza solo nei pazienti con sintomatologia dolorosa toracica e soprattutto con evidenza SPECT di ampia area di ischemia miocardica inducibile verosimilmente sottostante una stenosi coronarica significativa.

A tutt'oggi, nonostante una larga evidenza scientifica, ma anche a causa di una scarsa implementazione dei laboratori SPECT, nel nostro Paese si ricorre a un frequente utilizzo diretto, cioè non selezionato, della procedura coronarografica. I dati dello studio END, confrontando i costi derivanti dall'impiego dell'imaging nucleare SPECT come primo approccio, dimostrano un risparmio totale del 30-40% quando l'ischemia inducibile è considerata il primo requisito per spingere il paziente alla coronarografia. Dato, questo, sensibile per un'analisi corretta dell'allocazione delle risorse in un budget sanitario regionale.

In Europa in generale, risultati simili allo studio END sono stati osservati nello studio EMPIRE (Economics of Myocardial Perfusion Imaging in Europe). La Figura 1 dimostra l'evidenza cumulativa degli studi END ed EMPIRE in un modello a tre anni,

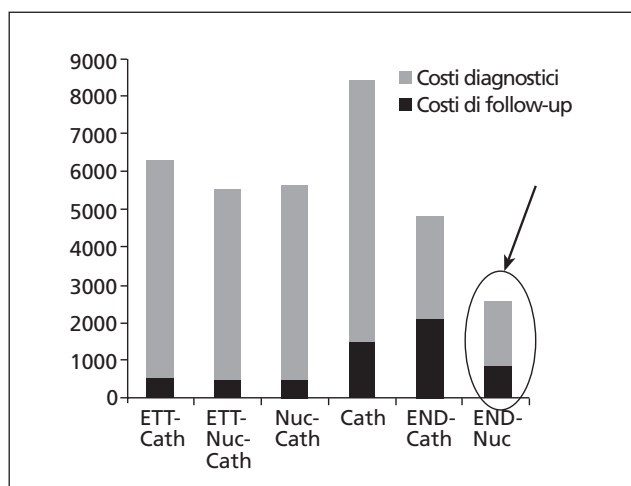


Figura 1. Evidenza cumulativa degli studi END ed EMPIRE in un modello a 3 anni.

per pazienti che presentano un rischio cardiovascolare globale di tipo intermedio (presenza di più fattori di rischio coronarico, ad esempio diabete, ipertensione, ecc.). È possibile notare che il risparmio più efficace di risorse economiche si ottiene con la strategia "END-Nuc" ovvero con l'esecuzione della SPECT pre-coronarografia.

L'evidenza dello studio END in particolare è stata inserita negli USA all'interno della Disease Management Strategy e ripresa nel trial internazionale COURAGE (Clinical Outcomes of Revascularization and Aggressive Drug Evaluation). Quest'ultimo trial randomizzato, che prevede 3000 pazienti di cui il 45% è diabetico, confronta un braccio con terapia medica massimizzata vs un braccio con terapia medica e PTCA, osservando endpoint come la morte cardiaca o l'infarto miocardico. L'imaging nucleare SPECT è stato utilizzato per decidere se un paziente trattato con terapia medica dovesse imprescindibilmente tornare alla coronarografia ed è stato stabilito che quest'ultimo approccio risultava appropriato e utile solo nei pazienti che, al di là dei sintomi, presentavano ischemia inducibile moderata o severa alla SPECT. In altro caso, i pazienti avrebbero avuto garanzie sufficienti continuando un follow-up in sola terapia medica.

Lo studio DIAD (Diagnosis of Ischemia in Asymptomatic Diabetics) ha pubblicato dati interessanti-

simi sulla popolazione di pazienti diabetici. Da esso emerge che il 22% dei pazienti sottoposti a SPECT presenta una quota significativa di ischemia miocardica inducibile asintomatica (anomalie della perfusione allo stress SPECT) e, inoltre, i fattori di rischio standard o i marker protrombotici non ne sono predittivi. Emerge da questo studio la necessità di una strategia, oggi inesistente, da implementare sui diabetici per valutare il livello di aterosclerosi coronarica occulta e di conseguenza ridurre il pericoloso rischio in essere di eventi cardiaci a distanza.

SINTESI DEI RISULTATI ATTESI

I risultati attesi dal progetto possono essere così riassunti:

- Accettabilità e gradimento del modello proposto da parte dei pazienti e/o familiari
- Significativa prevalenza di ischemia miocardica inducibile in questa coorte di pazienti asintomatici
- Riduzione del numero di richieste improprie di coronarografia presso il centro clinico di riferimento
- Riduzione significativa del numero di eventi cardiaci *hard* e *soft*
- Realizzazione di un "modello/algoritmo" di approccio selezionato non invasivo e di conseguente "atteggiamento" terapeutico
- Pianificazione programmatica regionale locale, sulla base dei risultati conseguiti dalla ricerca, riguardo all'implementazione eventuale di operatori/strumentazioni dedicati al fine di soddisfare la nuova domanda di esami SPECT
- Identificazione conseguente, rispetto al punto precedente, della relativa quota economica degli esami non più utili/appropriati nel profilo diagnostico cardiovascolare del paziente diabetico "ad alto rischio", che dovrà essere cessata

Indicatori quantitativi di questi risultati saranno:

- Numero di pazienti che completano il protocollo e numero di variabili raccolte per ogni paziente (SSS, SRS, SDS, SMS, STS, FEVS, ecc.)
- Registrazione del percorso seguito dal paziente

- Risultati dei questionari distribuiti a pazienti, familiari, volontari e medici specialisti e i profili metabolici ed emodinamici raccolti
- In termini di trasferibilità, il modello ha caratteristiche di semplicità ed economicità tali da renderlo prevedibile e integrabile nei progetti di ottimizzazione e riduzione dell'incremento della spesa sanitaria.

Bibliografia

1. Garber AM, Solomon NA. Cost-effectiveness of alternative test strategies for the diagnosis of coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1999;130:719-728
2. Gibbons R, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2092-2197
3. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion SPECT for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:535-543
4. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1756-1824
5. Shaw LJ, Hachamovitch R, Berman DS, et al. The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies for the evaluation of stable angina patients: an observational assessment of the value of pre-catheterization ischemia. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) multicenter study group. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:661-669
6. Underwood SR, Godman B, Salyani S, et al. Economics of myocardial perfusion imaging in Europe - The EMPIRE Study. *Eur Heart J* 1999;20:157-166
7. Wackers FJ, Young LH, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects. The DIAD study. *Diabetes Care* 2004;27:1954-1961

Si ritorna ancora a parlare di linee guida. Da molti anni rappresentano il punto di riferimento clinico per il medico, ma molto spesso il loro uso è equivocado in ambito giudiziario e medico-legale. D'altra parte, anche i medici non manifestano una conoscenza completa o, quanto meno, un'eccessiva voglia di conoscerle e metterle in pratica. Ne consegue che, se esse fossero applicate pedissequamente con l'elasticità dettata dal singolo caso sia dai medici sia dal Giudicante, potrebbero effettivamente presentare "indubbi vantaggi" per entrambe le categorie, riducendo sia il contenzioso per malpractice sia i casi di accanimento nei confronti dei medici. Ma attenzione a non spacciare le linee guida come "norme" assolute di comportamento. La medicina, purtroppo, non è una scienza esatta e ciò perché ha insiti i "difetti" della "modificabilità scientifica" e della "variabilità individuale". Il lavoro trae spunto da un caso giudiziario in cui le linee guida hanno rappresentato elemento giustificativo al comportamento medico erroneamente considerato fonte di danno al paziente.

S. Cocuzza

La responsabilità del cardiologo: le linee guida e la manualistica

P. Piras, A. Carboni*

Sostituto Procuratore della Repubblica presso il Tribunale di Sassari

**Dottore in Giurisprudenza*

INTRODUZIONE

Le incertezze giurisprudenziali che contraddistinguono i criteri di valutazione della responsabilità medica per reato colposo sono spesso causa di forte preoccupazione o di inquietudine presso gli operatori sanitari. Sono infatti frequenti manifestazioni di evidente insofferenza e di diffidenza nei confronti di un sistema giudiziario avvertito come schizoide e vessatorio, sicuramente incapace di assumere un indirizzo chiaro e univoco in tale delicatissima materia. In parziale risposta alle perplessità indicate si colloca la sentenza della Corte di Cassazione n. 19354/07, la quale propone il paradigma di una metodologia accertativa tale da garantire un elevato grado di trasparenza e di linearità. L'iter logico seguito dai magistrati pare infatti idoneo sia a porre al riparo i medici da accuse indefinite e prossime a ipotesi di responsabilità oggettiva sia a dare concretezza alla condotta ideale scevra da responsabilità esigibile dal sanitario nella singola fattispecie concreta.

IL CASO GIUDIZIARIO

L'episodio in questione si riferisce al procedimento per il reato di omicidio colposo instaurato a carico di alcuni medici operanti presso l'ospedale Brotzu di Cagliari in seguito al decesso della paziente A.M.R. La morte era avvenuta il 16/11/1998 per trombosi sopraggiunta a livello della protesi meccanica mitralica in conseguenza di un intervento di colecistectomia eseguito il giorno 12 dello stesso mese dall'équipe diretta dal dott. D. L'ipotesi accusatoria prospettata dalla procura verteva essenzialmente "nell'aver disposto la sospensione della terapia anticoagulante ordinariamente praticata (*Sintrom*), protrando tale sospensione oltre i tempi consigliati dalla scienza medica e dosando inadeguatamente la posologia e i tempi di altra terapia anticoagulante sostitutiva (calciparina), sia prima sia dopo l'intervento".

A riguardo, il giudice di merito mostra di non condividere i profili di responsabilità delineati dall'accusa

e, con sentenza in data 21 gennaio 2002, il GUP presso il tribunale di Cagliari dichiara, *ex art. 425 c.p.p.*, non doversi procedere a carico degli imputati per il reato loro ascritto con la formula “perché il fatto non costituisce reato”. Escludendo la sussistenza di una qualsiasi forma di colpa professionale, si afferma che “la soluzione adottata dai medici in concreto di progressiva riduzione fino alla sospensione della TAO con la parallela introduzione endovena della calciparina in dosi profilattiche e non terapeutiche era in linea con le indicazioni di specifici protocolli; anche la durata della sospensione della TAO era conforme alle linee guida sostenute da autorevoli fonti scientifiche. In conformità del resto a quanto rilevato dai consulenti del PM, i quali avevano osservato che le indicazioni generali prevedevano una sospensione della TAO da tre a cinque giorni prima dell'intervento e fino a tre successivamente (nel caso in esame alla R., sottoposta a intervento in data 12/11/1998, in data 7/11 era stata ridotta la dose di *Sintrom* e la morte era intervenuta poco dopo mezzanotte del 15/11, quando non erano ancora note le decisioni che avrebbero assunto i medici in merito al decorso postoperatorio); non era trascurabile, ai fini della rilevanza del rischio emorragico, il lieve episodio di sanguinamento della ferita chirurgica, verificatosi il 14/11”.

In seguito all'impugnazione proposta contro la sentenza assolutoria, i giudici di appello si esprimono in sostanziale continuità con quanto statuito in primo grado. I magistrati affermano, infatti, che “con riferimento alla questione della durata della sospensione della TAO, nessun rimprovero di imperizia può essere mosso all'équipe medica, essendo stata la condotta degli imputati conforme alle linee guida dettate dal *Trattato di Cardiologia* di E. Braunwald, riconosciuto come la “Bibbia” dei cardiologi mondiali, secondo il quale in pazienti a rischio – come la R. – era sconsigliata la terapia eparinica in dosi anticoagulanti nel periodo peroperatorio, essendo minimo il rischio di eventi trombotici a causa della sospensione della TAO, a condizione che la stessa fosse limitata a 1-3 giorni prima e dopo l'intervento. In tal senso, si ritiene sfornita di riscontro probatorio la tesi secondo la quale fu fatale il settimo giorno di sospensione della TAO, tenuto conto

che dall'ultimo ecocardiogramma non era emerso un elevato rischio tromboembolico e che la perdita di sangue dalla ferita aveva legittimato una particolare attenzione al rischio emorragico”. La chiarezza argomentativa dei giudici di merito non è tuttavia sufficiente a persuadere la pubblica accusa, perciò la Corte di Cassazione viene chiamata a pronunciarsi in maniera definitiva sulla vicenda dalla Procura Generale presso la Corte d'Appello di Cagliari.

I magistrati della Suprema Corte confermano ancora una volta le valutazioni espresse dai giudici di merito, motivando che “il trattamento a cui era stata sottoposta la R. era perfettamente corrispondente alle indicazioni generali dei protocolli medici, che al riguardo prevedevano la sospensione della TAO da tre a cinque giorni prima dell'intervento e fino a tre dopo l'intervento [...] in tal contesto non può certo ritenersi illogica la valutazione dei giudici di merito, i quali hanno escluso che i medici abbiano seguito una procedura eterodossa rispetto alle linee guida sostenute da importanti istituzioni scientifiche e da autorevoli contributi della letteratura medica internazionale”.

DISCUSSIONE

Il nucleo centrale della sentenza in esame è, come si vede, costituito dal percorso logico seguito dai magistrati per giungere all'individuazione della regola cautelare con cui confrontare la condotta dei singoli sanitari imputati. La responsabilità per fatto colposo è infatti necessariamente fondata sulla divergenza tra il comportamento che in date circostanze spazio-temporali avrebbe tenuto l'ipotetico agente modello e quella che è stata l'azione oppure l'omissione del soggetto concreto.^{1,2}

A testimoniare l'estrema rilevanza del problema deve sottolinearsi che l'individuazione della regola cautelare è probabilmente la fonte di gran parte delle incertezze che caratterizzano l'accertamento della responsabilità medica. La stessa Corte di Cassazione si mostra incerta e talvolta confusa, sicuramente incapace di svolgere quella funzione nomofilattica volta a dirimere i contrasti giurisprudenziali sorti in materia.

Le espressioni utilizzate in sede di motivazione delle sentenze danno voce alle difficoltà di individuare regole di comportamento univoche e pacificamente accettate. Di fatto, si rinviengono con frequenza richiami a formule tanto vaghe quanto equivoche: si pensi a *dettami delle moderne cognizioni scientifiche, protocolli terapeutici di norma che la fattispecie richiede, regola obiettiva di diligenza stabilita in simili circostanze, condotta ottimale indicata dagli esperti, comuni cognizioni, buona pratica professionale, regole universalmente accettate dall'arte medica, regole dell'arte medica desunte dagli esperti della materia, leggi scientifiche o conoscenze di una persona normale, massime di esperienze chiaramente condivisibili*.

La grave questione sollevata trova un'efficace risposta nel *modus procedendi* indicato dai magistrati nella sentenza della Cassazione n. 19354/07, dove appare evidente il tentativo di ancorare il giudizio a basi solide e il più possibile oggettive, facenti riferimento a fonti di sicuro affidamento e di indubbio prestigio. Nella pronuncia di cui si discute, la soluzione a un siffatto nodo gordiano viene trovata, da un lato, nel richiamo al *Trattato di Cardiologia* di E. Braunwald, "riconosciuto come la Bibbia dei cardiologi mondiali", dall'altro nell'impiego in sede giudiziaria di linee guida "sostenute da autorevole fonte scientifica". Il cardine del ragionamento dei magistrati verte dunque sulle linee guida, uno strumento nuovo e certamente innovativo, capace di lasciare intravedere interessanti possibilità di sviluppo in ambito clinico e medico-legale.^{3,4} La definizione più completa e autorevole di linee guida è quella formulata nel 1992 dall'Institute of Medicine, che le qualifica come "raccomandazioni di comportamento clinico, prodotte attraverso un processo sistematico allo scopo di assistere medici e pazienti nel decidere quali siano le modalità di assistenza più appropriate in specifiche circostanze cliniche". Appaiono efficaci anche le parole impiegate da quella dottrina⁵ per la quale "le linee guida sono la messa a punto (in una determinata epoca) della condotta da seguire nella diagnosi e nella terapia". Di sicura rilevanza è anche la definizione che il legislatore italiano fornisce nel decreto legislativo di razionalizzazione del SSN n. 229/99.

In sostanziale continuità con le spiegazioni riportate, si ribadisce che "le linee guida sono raccoman-

dazioni di comportamento, elaborate in modo sistematico e finalizzate a indirizzare il clinico a prendere decisioni appropriate in specifiche circostanze cliniche. Le linee guida non sono direttive che ciascun singolo operatore è vincolato ad applicare al singolo paziente, ma solo lo strumento per l'esplicitazione delle alternative possibili. Le raccomandazioni del Piano Nazionale per le linee guida fanno riferimento a un 'paziente tipico', assistito in un setting tipico, lasciando alla competenza e alla capacità professionale degli operatori l'adattamento del loro contenuto alle esigenze cliniche dei singoli pazienti e alla specificità dei diversi contesti organizzativi".

Alla luce di quanto detto, si comprende agevolmente il ruolo che le linee guida hanno rivestito nella risoluzione del presunto caso di *malpractice* di cui si tratta. I magistrati hanno potuto ancorare il proprio giudizio a una regola di condotta certa, formata anteriormente al giudizio da Società Scientifiche di riconosciuta fama e affidabilità. Come dimostrato dal caso di specie, le esigenze difensive dei medici sono ampiamente garantite alla luce del fatto che "le principali *guidelines* reperibili in letteratura sono state fornite da enti, istituzioni, Società Scientifiche (di livello per lo più nazionale) che si sono presentati nell'arengo scientifico con le carte in regola perché venisse loro riconosciuta l'autorità necessaria per formulare consigli, prescrizioni, raccomandazioni in singoli settori dell'attività sanitaria. Nessuna necessaria delega di potere da parte dell'autorità statuale perciò, ma un preciso rango riconosciuto dal mondo medico: in base alla qualificazione delle persone, alla multidisciplinarietà (*sic!*) dei pareri, all'indipendenza da interessi di parte, alla chiarezza di formulazione delle raccomandazioni".⁶

Le considerazioni finora esposte consentono di comprendere che l'indirizzo giurisprudenziale seguito dalla sentenza in esame riesce a diradare la nebulosità che finora ha contraddistinto le procedure di accertamento della responsabilità medica. Pur senza ridimensionare quanto sostenuto, deve tuttavia sottolinearsi che l'impiego delle linee guida in ambito medico-legale non può in nessun caso implicare alcun facile automatismo in relazione alla possibile configurazione di ipotesi di colpa professionale.^{7,8} A riguardo,

alcuni studiosi⁹ osservano che “va richiamata l’attenzione sulla necessità che il giudice sia reso consapevole (e qui può essere decisivo il contributo dei periti) che la valenza delle cosiddette linee guida, quale parametro di riferimento della corretta condotta medica, non è assoluta poiché esse fissano sì le linee del contegno medico perito e diligente (va anche detto che lo scopo delle linee guida è quello di guidare e favorire l’operato del medico e non di essere lo strumento per valutarne in sede giudiziaria l’operato stesso), ma si tratta di parametri prevalentemente generali, la cui applicazione concreta deve essere personalizzata avuto riguardo alle condizioni del singolo paziente. Sicché esse non possono essere tassativamente vincolanti perché nella maggior parte dei casi il principio professionale resta quello dell’adeguamento del trattamento alla situazione specifica del paziente considerate le sue peculiarità psicofisiche e cliniche. Ne va perciò raccomandata un’applicazione prudente e ragionevole nella valutazione della condotta professionale del medico, senza dimenticare la regola primaria della discrezionalità delle professioni intellettuali (la cosiddetta autonomia terapeutica del medico) che consente al medico anche l’impiego di metodiche alternative purché ancora ritenute valide e che non siano definitivamente state sostituite da prassi più adeguate e vantaggiose”.

CONCLUSIONI

La sentenza n. 19354/07 si colloca dunque nell’ambito di quel filone giurisprudenziale che pone a fondamento delle proprie pronunce un uso attento e intelligente delle linee guida. Tuttavia, l’analisi della recente giurisprudenza in tema di responsabilità medica evidenzia un utilizzo del tutto marginale di un simile strumento. I giudici mostrano di non conoscere, o forse di non comprendere, l’importanza di un mezzo capace di colmare gran parte delle lacune insite nella ricostruzione della regola cautelare tipica a cui rapportare

il comportamento dell’agente concreto. In maniera non dissimile dai giuristi, i medici si mostrano prevalentemente scettici circa l’impiego su ampia scala delle linee guida e si riscontra frequentemente “un atteggiamento di diffidenza, di cauta diffidenza, di non entusiastica accoglienza”¹⁰ delle medesime.

In risposta alle perplessità presenti nel mondo della medicina e del diritto, il caso giurisprudenziale esaminato si pone come limpido esempio degli indubbi vantaggi conseguiti con un impiego puntuale e mirato delle *guidelines* in sede medico-legale. Si percepisce con chiarezza la possibilità di superare gran parte delle incertezze e delle ambiguità che contraddistinguono i procedimenti accertativi della responsabilità professionale finora seguiti, con evidenti ripercussioni favorevoli sia per i giudici sia per gli imputati. I primi disporrebbero infatti di un parametro di riferimento sicuro con cui confrontare la condotta dell’agente concreto sottoposto al loro giudizio, i secondi sarebbero finalmente posti al riparo da accuse meramente pretestuose o vessatorie o, in ogni caso, non ancorate a fondamenti indiscutibili, scientifici, oggettivamente verificabili.

Bibliografia

1. Fiandaca G, Musco E. Diritto penale, parte generale. Bologna: Zanichelli, 2007:546
2. Forti G. Colpa ed evento nel diritto penale. Milano: Giuffrè, 1990:238
3. Valmassoi G. Le linee guida nella pratica clinica. Considerazioni giuridiche. *Minerva Anestesiol* 2006;66:479-485
4. Bilancetti M. La responsabilità civile e penale del medico. Padova: CEDAM, 2006:744
5. Introna F. Un paradosso: con il progresso della medicina aumentano i processi contro i medici. *Rivista Italiana di Medicina Legale* 2001;23:779
6. Portigliatti Barros M. Le linee guida nell’esercizio della pratica clinica. *Diritto Penale e Processo* 1996;7:891
7. Terrosi Vagnoli E. Le linee guida per la pratica clinica: problemi e valenze medico-legali. *Rivista Italiana di Medicina Legale* 1999;XXI:223
8. Farnetti A. Problemi di responsabilità sanitaria. Milano: Giuffrè, 2007:129
9. Iadecola G. Il valore dell’opinione degli ordini professionali delle società scientifiche nel contenzioso penale. *Rivista Italiana di Medicina Legale* 2001; XXIII: 13
10. Iadecola G. Responsabilità del medico e linee guida. In: AA.VV. La professione del medico oggi, responsabilità e rischi. Roma: FNOMCeO, 1998:43

Il presente lavoro è presentato in maniera diversa dal solito e segue i criteri generalmente utilizzati nelle pubblicazioni squisitamente giuridiche. L'approfondimento del caso muove dall'esame dapprima della sentenza, nell'intero corpus motivazionale, per poi spingersi a una lettura esegetica della stessa e dei principi in essa enunciati. La lettura della sentenza riassume l'intero iter procedimentale e conclude con l'applicazione dei principi di diritto da parte del Tribunale. Il caso è davvero singolare in quanto analizza nel contempo la problematica del nesso causale nel diritto civile e soprattutto la posizione del medico in quanto "debitore qualificato" in un contesto "contrattuale" qual è il rapporto medico-paziente. Emerge, anche, la gestione della domanda risarcitoria che spesso si pone in termini di quotidianità lavorativa per il medico.

S. Cocuzza

La responsabilità del medico di base e la condotta doverosa

a cura di M.P. Savino

Giudice presso il Tribunale di Firenze

IL TRIBUNALE DI FIRENZE

Sezione distaccata di Empoli

REPUBBLICA ITALIANA

IN NOME DEL POPOLO ITALIANO

Nella persona del Giudice Unico

SENTENZA

nella causa civile promossa da P.L.

contro:

M.A.M.

ATTORE

CONVENUTA

AVENTE AD OGGETTO

"Responsabilità contrattuale"

SVOLGIMENTO DEL PROCESSO

Con atto di citazione notificato il 15/02/02, l'attore, P.L. rappresentava di aver intrattenuto rapporto professionale con la dott.ssa M.A.M., proprio medico curante, e nell'ambito di tale rapporto di essersi da lei recato ripetutamente, a far data dall'aprile 1998, segnalando l'insorgenza di dolori presenti nella regione retrosternale irradiatisi ad ambedue le braccia.

Sottolineava l'attore come la dott.ssa M.A.M. avesse maturato il convincimento che si trattasse di dolore derivante da patologia del rachide cervicale (contrattura e artrosi cervicale) prescrivendone le relative conseguenze cure.

Nell'agosto del 1999 l'attore veniva colpito – durante le vacanze estive – da IMA, in esito al quale, sottoposto a impianto di quattro bypass aortocoronarici, maturava una sindrome ansioso-depressiva che ne inficiava l'attività lavorativa e sportiva cagionandogli un danno del quale chiedeva ristoro nei confronti della M.A.M., colpevole sotto il profilo negligente e imperito.

Si costituiva in giudizio la convenuta M.A.M. contestando le pretese attoree, sostenendo di aver comunque prescritto un ECG che il paziente, odierno attore, non aveva inteso effettuare e del quale chiedeva di dar prova mediante ATP relativo al file del PC sul quale era stata memorizzata la richiesta di ECG.

La causa veniva istruita dai precedenti G.I. esclusivamente mediante il conferimento di CTU, in primo luogo al dott. G., chiamato pure a successivi chiarimenti su richiesta delle parti, e in un secondo momento, previa remissione sul ruolo apposita, al prof. L.T.: a entrambi veniva richiesto di valutare il nesso di causalità tra l'episodio infartuale dell'agosto 1999 patito dall'attore e le patologie denunciate in precedenza al curante oltre all'appropriatezza prescrittiva.

In esito dunque alla seconda udienza di precisazione delle conclusioni, la causa veniva trattenuta per la decisione.

MOTIVI DELLA DECISIONE

Deve preliminarmente evidenziarsi come la presente controversia ha per oggetto un'ipotesi di responsabilità contrattuale (art. 1223 c.c.) da prestazione medica e dovrà quindi accertarsi e dichiararsi in esito all'istruttoria, coniugati i principi sostanziali in tema di risarcimento del danno a quelli processuali in tema di azione civile ordinaria, quanto segue:

1. se sia stata provata l'esistenza di un danno;
2. se sia stata provata la violazione contrattuale;
3. se il primo sia conseguenza immediata e diretta della seconda;
4. se sia chiesto ristoro di quel danno e in che misura si possa riconoscere.

Ciò premesso, in tema di delimitazione del *thema decidendum* deve farsi immediatamente rilevare come il *petitum* cui si appella l'attore è incentrato su *"una sindrome ansioso-depressiva con polarizzazione delle idee sulla propria malattia che non solo non gli consente di svolgere alcuna attività ludica o sportiva, ma ne rallenta i ritmi lavorativi"*: così, letteralmente, l'atto introduttivo del giudizio. In tal senso, la richiesta risarcitoria che richiama *"le causali di cui in narrativa"* e così pure le conclusioni precisate all'udienza del 14/3/08 *"come in atti"*.

Il primo elemento che viene subito all'attenzione del giudice è dato dunque dalla richiesta non già orientata a chiedere il risarcimento per le conseguenze "cliniche" dirette dell'IMA verificatosi, ma finalizzata al ristoro per la sindrome ansioso-depressiva asserita e scaturitane.

Di essa sindrome, però, non vi è alcuna traccia in atti se non con riferimento all'allegato 3 del fascicolo di parte attrice laddove viene prodotto un certificato medico attestante la sottoposizione a cura da parte di specialista: di solare evidenza appare l'impossibilità di ritenere provata l'esistenza di un danno di cui si chiede ristoro solo sulla scorta di un certificato medico (peraltro neppure in originale) che attesta l'essere in corso una cura presso uno specialista psichiatra.

Deve dirsi peraltro, come le stesse altre prove richieste da parte attrice nelle memorie ex art. 184 c.p.c. e rigettate dai precedenti istruttori non fossero orientate verso la prova di tali conseguenze psichiche in capo all'attore. I mezzi istruttori richiesti invece, erano mirati a dimostrare, piuttosto, la sussistenza di un nesso causale tra il comportamento della M.A.M. e un danno di cui nessuno si sforzava di ricercare il fondamento.

Viene dunque meno – almeno in parte e per quanto si dirà – uno dei due presupposti del giudizio di responsabilità contrattuale, ovvero la prova in tema di sussistenza del danno stesso.

Deve però aggiungersi sotto tale profilo come appaia specifico e doveroso compito del giudice accertare comunque la sussistenza – per quanto possibile e in forza dell'istruttoria svolta – degli ulteriori elementi pertinentziali al giudizio, ovvero il comportamento del medico/convenuto/parte contrattuale e l'esistenza comunque di un danno in capo al paziente/attore/parte contrattuale, sia pure diverso da quello individuato in *petitum*.

Sotto il profilo della sussistenza di un danno permanente in capo al paziente colpito da IMA, non vi è ragione di dubitare in linea di massima e secondo i principi generali della scienza medica. L'insorgenza di patologia cardiaca culminante con infarto del miocardio, a prescindere dalle tecniche chirurgiche di cura dell'aterosclerosi prodotta (bypass, angioplastica, ecc.) produce infatti uno stress cardiaco meritevole di successive attenzioni anche quando, come parrebbe essersi verificato nel

caso di specie, il paziente è in condizioni di recuperare la funzionalità del cuore. L'estensione dell'area cardiaca interessata è peraltro determinante nel giudicare la maggiore o minore gravità del danno permanente.

Su tali aspetti, relativi ai postumi dell'IMA, non vi è concordanza dei due diversi CCTTUU, laddove il primo riconosce un danno cardiaco attestantesi sul 10-20% e il secondo, più genericamente, indica un "*recupero di condizione soddisfacente*" e dunque, ancora una volta, il giudizio civile non può che arrestarsi di fronte a una prova carente.

Se deve infatti ribadirsi il principio generale secondo il quale le attività del paziente colpito da IMA non possono dirsi assimilabili o assimilate a colui che non ha sofferto tale ingiuria, nel caso *de qua* non è possibile giungere a un giudizio di certezza sul punto – né sull'*an* né tampoco sul *quantum* – dovendosi pertanto ritenere non accertato l'aspetto relativo al danno e alla sua quantificazione.

Per mero scrupolo, va a questo punto affrontata brevemente la tematica relativa all'attività professionale della convenuta con riferimento alla violazione delle indicazioni terapeutiche denunciata dall'attore.

Ebbene, anche sotto tale profilo la domanda dell'attore non può che ritenersi infondata.

Deve preliminarmente evidenziarsi come l'indagine del giudice in un ambito *contrattuale* di tal fatta vada condotta con riferimento al rapporto tra il comportamento del medico e il danno patito dal paziente (con i limiti *tranchant* di cui si è detto sotto tale profilo), dovendosi escludere ogni aspetto relativo all'eventuale errore del

medico che potrà semmai rilevare a titolo di colpa e in altro ambito (extracontrattuale).⁵

Ebbene sotto tale profilo è noto come l'onere gravante sul professionista medico sia non già limitato alla diligenza ordinaria, ma debba estendersi anche a quella del cosiddetto "debitore qualificato" ex art. 1176 c.c. in ragione delle proprie attribuzioni e qualifiche professionali.⁶

In ragione di ciò, e tenuto conto dell'istruttoria limitata alle due sole CCTTUU che non ha consentito di accertare in dettaglio i comportamenti professionali della convenuta, non può però dubitarsi del di lei comportamento osservante della diligenza qualificata laddove, oltre a visitare il paziente regolarmente e senza ritardi e inadempienze di carattere formale (sotto tale profilo non vi è infatti censura dell'attore), ne ha individuato la patologia in atto (contrattura e artrosi cervicale) e ha rispettato l'appropriatezza prescrittiva giovando al paziente per quanto danno atto entrambi i CCTTUU.

La mancata individuazione della causa remota di origine cardiaca non può costituire violazione contrattuale laddove della predetta causa non vi è traccia negli atti di causa sì da far ritenere indispensabile e neppure opportuno un approfondimento (es. esami enzimatici) che avrebbe ipoteticamente (senza alcun principio di certezza e neppure di verosimiglianza) potuto individuare la sofferenza cardiaca.

In particolar modo, non vi è traccia in atti del cosiddetto "dolore toracico" – se non per un generico riferimento anamnestico all'atto del ricovero dell'agosto 1999 presso il presidio ospedaliero – circostanza che conduce ogni anno circa 5 milioni di pazienti nei Pronto Soccorso

⁵In questo senso pacificamente: Sez. 3, *Sentenza* n. 14759 del 26/06/2007 (Rv. 597838) *Presidente*: Varrone M. *Estensore*: Fantacchiotti M. *Relatore*: Fantacchiotti M. *P.M.*: Scardaccione EV. (*Diff.*) Arlistico (*Corte Cassazione*) contro Sai Spa e altro (*Perilli*) (Cassa con rinvio, App. Napoli, 6 agosto 2002). In tema di responsabilità civile, il giudice di merito deve accertare separatamente dapprima la sussistenza del nesso causale tra la condotta illecita e l'evento di danno e quindi valutare se quella condotta abbia avuto o meno natura colposa o dolosa. Ne consegue che, nell'ipotesi di responsabilità del medico, è viziata la decisione la quale escluda il nesso causale per il solo fatto che il danno non potesse essere con certezza ascrivito a un errore del sanitario, posto che il suddetto nesso deve sussistere non già tra l'errore e il danno, ma tra la condotta e il danno, mentre la sussistenza dell'eventuale errore

rileverà sul diverso piano dell'imputabilità del danno a titolo di colpa.

⁶Tra le tante è sufficiente citare: Sez. 3, *Sentenza* n. 3492 del 11/03/2002 (Rv. 552973) *Presidente*: Nicastrò G. *Estensore*: Purcaro I. *P.M.*: Destro C. (*Conf.*) (Cassa con rinvio, App. Bolzano, 18 marzo 1998). In tema di risarcimento del danno, il medico chirurgo, nell'adempimento delle obbligazioni contrattuali inerenti alla propria attività professionale, è tenuto a una diligenza che non è solo quella del buon padre di famiglia ex art. 1176, primo comma, c.c., ma è quella specifica del debitore qualificato, come prescritto dall'art. 1176, secondo comma, cod. cit., la quale comporta il rispetto di tutte le regole e gli accorgimenti che nel loro insieme costituiscono la conoscenza della professione medica, ivi compreso l'obbligo di sorveglianza sulla salute del soggetto operato anche nella fase postoperatoria.

e che solo in determinate circostanze, però, può e deve indurre il sanitario a richiedere e prescrivere ulteriori approfondimenti.*

In altre parole, non può tacersi come, alla difficoltà endemica di diagnosticare le sofferenze cardiache potenzialmente sfocianti in IMA, vi fossero nel caso di specie una compresenza di altri fattori univocamente escludenti una diagnosi come quella che si pretende *oggi* – a posteriori – la convenuta Mattaliano avrebbe dovuto redigere *ieri* in spregio al fondamentale principio dell'inesattezza della scienza medica.

E fra tali elementi certamente vi erano l'assenza di fattori di rischio (familiarità, tabagismo, età, ecc.), la lunga durata dei dolori toracici e il beneficio in seguito alla prescritta terapia che ne escludeva – correttamente – l'ascrivibilità a cause cardiache.

Sotto il profilo degli accertamenti, per concludere, non può che concordarsi con il prof. L.T. sull'irrilevanza della prescrizione di ECG laddove il predetto esame ha una base non univoca e di certo non può essere ritenuto idoneo a indicare una forma di sofferenza cardiaca, specie se essa non sia in atto in forma acuta come nel caso dell'attore odierno.

In ragione di tali considerazioni, pertanto, la richiesta risarcitoria di parte attrice risulta destituita di fondamento e non può trovare accoglimento.

P.Q.M.

Il Giudice Unico presso il Tribunale di Firenze, Sezione distaccata di Empoli, definitivamente pronunciando, nella causa civile iniziata da PRO Leonardo nei confronti di Mattaliano Anna Maria ogni diversa istanza eccezione o deduzione disattesa, rigetta le domande proposte dall'attore e lo condanna integralmente tra le parti le spese di lite.

Dichiara la presente sentenza provvisoriamente esecutiva ai sensi dell'art. 282 c.p.c.

Così deciso in Empoli, il giorno 1 luglio 2007.

Il Giudice Unico

*BRITISH HEART FOUNDATION (Angina-Heart Information Series Number 6. British Heart Foundation April 2006:5-7). I pazienti con precedenti di ischemia cardiaca devono essere messi a conoscenza del fatto che un dolore toracico, di durata superiore a 15 minuti, è probabilmente un'ischemia cardiaca.

Nota a Tribunale di Firenze Sezione distaccata di Empoli del 1/7/2008

La sentenza resa dal Tribunale di Firenze, sezione distaccata di Empoli, nel primo grado di giudizio tra le parti, concernendo una richiesta di risarcimento danni da incompleta prestazione professionale, affronta una serie di problemi di carattere generale relativi al rapporto medico di base-paziente, ma giunge anche ad affrontare talune problematiche cardiologiche di specifico interesse. Il caso è quello di un soggetto di circa 50 anni, non fumatore, il quale recatosi dal medico di base segnalava la presenza di algia toracica in regione retrosternale irradiantesi al braccio destro e anche al sinistro. Il medico maturava il convincimento che si trattasse di dolore derivante dal rachide cervicale (contrattura e artrosi cervicale) prescrivendone le relative consequenziali cure.

Alcuni mesi dopo l'attore veniva colpito – durante le vacanze estive – da IMA, in esito al quale veniva sottoposto ad impianto di quattro bypass aortocoronarici. Il paziente, attore della causa, chiedeva il ristoro dei danni psichici derivatigli in seguito alla malattia.

La struttura della pronuncia è articolata lungo tre filoni essenziali: quello probatorio, relativo al *petitum* ovvero alla richiesta di danni dell'attore, quello relativo al danno stesso, prodotto dalla *malpractice* invocata, e infine, strettamente connesso al precedente, quello relativo al rapporto contrattuale tra medico e paziente.

La decisione giurisdizionale nel merito è sostanzialmente già definita in relazione al primo aspetto – quello della prova – laddove il Tribunale assegna immediatamente la carenza probatoria con riferimento al danno psichico: evidente l'incertezza sotto tale profilo e condivisibile appare l'orientamento espresso, in presenza di un mero certificato medico prodotto dall'attore, in assenza di qualsivoglia ulteriore elemento posto a fondamento della richiesta. La decisione, in questo senso, appare rispettosa del principio dispositivo delle prove che onera il titolare dell'azione di provarne il fondamento.

Gli aspetti di maggior interesse, però, inferiscono la trattazione successiva che viene svolta, con parti-

colare attenzione, riguardo al contenuto del rapporto contrattuale al quale è vincolato il legame tra il medico di base e il paziente.

Ebbene, sotto tale profilo è interessante rilevare come il Tribunale, muovendo dal presupposto di una rigorosa lettura del rapporto contrattuale ispirato non già alla mera *diligenza media*, ma a quella del cosiddetto “*debitore qualificato*” secondo la disciplina di cui all’art. 1176 c.c., faccia leva sulle risultanze processuali che mettono in luce la condizione del paziente al momento della visita, per giungere a individuare come corretto il comportamento del sanitario in ossequio al generale principio – espressamente ribadito – della non esattezza della scienza medica.

In altre parole, deve segnalarsi la particolarità della pronuncia in punto di accertamento di fatto, laddove vengono indicati precisi parametri cardiologici ai quali ancorare la valutazione – *ex post* – della correttezza dell’operato. E così entrano in gioco il concetto di

“dolore toracico”, quello di anamnesi e di familiarità del paziente con le patologie cardiologiche, segnalandosi come tutti elementi non presenti e dunque, in sostanza, legittimanti un intervento del medico di base coerente con la sintomatologia rilevata.

In tema di appropriatezza prescrittiva, e soprattutto di correttezza degli approfondimenti strumentali, appare altresì particolarmente corretta l’adesione alle conclusioni di uno dei Consulenti con riferimento all’indifferenza dell’ECG (a dire del sanitario indicato e non svolto dal paziente) verso le patologie cardiache acute. Nessun ECG avrebbe infatti potuto rilevare alcuna indicazione relativa all’IMA verificatosi più di un anno dopo la prima visita.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Maria Pia Savino

E-mail: mpgsavino@hotmail.it

