

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 18 N. 3-4 SETTEMBRE-DICEMBRE 2010

DIRETTORE RESPONSABILE

Sandro Fontana

COMITATO SCIENTIFICO

Ettore Antoncetti
Ferruccio Berti
Vincenzo Carbone
Alberico Catapano
Salvatore Cocuzza
Antonio Curnis
Achille Dato
Giovanni Fumo
Luigi Mansi
Sebastiano Marra
Igor Monducci
Paolo Mormino
Vito Maurizio Parato
Stefano Nistri
Enrico Orsini
Bruno Trimarco
Eugenio Uslenghi
Mario Verza
Massimo Volpe
Alfonso Zito

COORDINAMENTO EDITORIALE

Alessandra Papa

PROGETTO GRAFICO

Roberto De Gregorio

IMPAGINAZIONE

Kino - Torino

STAMPA

Tipografia Testa, Torino

DIREZIONE E AMMINISTRAZIONE

Edi.Ermes S.r.l.
Viale Enrico Forlanini, 65 - 20134 Milano
Tel. 02/7021121, Fax 02/70211283

Finito di stampare nel mese di dicembre 2010

LA RIVISTA DELLE

ASSOCIAZIONI
REGIONALI
CARDIOLOGI
AMBULATORIALI

La rivista *Cardiologia Ambulatoriale* è pubblicata trimestralmente; il costo annuo è di 50,00 euro per le persone fisiche e di 60,00 euro per Enti e Società, da pagarsi tramite versamento sul conto corrente postale n. 51059202 intestato a Edi.Ermes S.r.l., V.le Forlanini 65, 20134 Milano. Il costo per l'estero è di 62,00 euro (persone fisiche) e di 72,00 euro (Enti e Società). I fascicoli singoli arretrati hanno un costo di 21,00 euro.

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

La rivista *Cardiologia Ambulatoriale* viene inviata per abbonamento.

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

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

Tutti i diritti di proprietà letteraria e artistica sono riservati, compreso quello di traduzione. I manoscritti e le fotografie, anche se non pubblicati, non si restituiscono. È vietata la riproduzione anche parziale (fotocopie, microfilm ecc.) senza speciale autorizzazione dell'Editore. Aut. Trib. di Napoli n. 4342 del 22/12/1992.



ARCA
Associazioni
Regionali
Cardiologi
Ambulatoriali

<http://www.arcanazionale.org>

PRESIDENTE NAZIONALE
Giovanni Battista Zito

PRESIDENTI REGIONALI

Abruzzo
Francesco Iachini Bellisarii

Calabria
Giuseppe Putorti

Campania
Silvia Soreca

Emilia Romagna
Kamal Al Yassini

Lazio
Orazio Bonaccorso

Liguria
Giacomo Susco

Lombardia
Maurizio Marconi

Marche
Massimo Offidani

Molise
Franco Fraticelli

Piemonte
Damiano Casalucci

Puglia
Umberto Rizzo

Sardegna
Gianmarco Fiori

Sicilia
Luigi Stella Brienza

Toscana
Carlo Panesi

Trentino Alto Adige
Giovanni Fumo

Umbria
Maria Gabriella Pinzagli

Veneto
Anna Antonietta Puggioni

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 18 N. 3-4 SETTEMBRE-DICEMBRE 2010

LA RIVISTA DELLE

ASSOCIAZIONI

REGIONALI

CARDIOLOGI

AMBULATORIALI

EDITORIALE

III L'IPERTENSIONE RESISTENTE

Gastone Leonetti

RASSEGNE

115 CARDIOPATIE E GRAVIDANZA

*V. Donvito, E. Vasario, W. Grosso Marra, A. Maina,
F. Orzan, E. Gollo, M. Maio, T. Todros*

129 L'IPERTENSIONE ARTERIOSA RESISTENTE: UN PROBLEMA CLINICO ATTUALE

V. Vulpis, C. Rizzo

ARTICOLI ORIGINALI

136 LA PREVALENZA DELL'ANEMIA NEI PAZIENTI CON SCOMPENSO CARDIACO

*D. Buccheri, C. La Greca, P. Carità, R. Russo,
P. Assennato, S. Novo*

141 NUOVE PROSPETTIVE NELLA TERAPIA DELLO SCOMPENSO CARDIACO: FARMACOGENETICA, FARMACOGENOMICA E TERAPIA CELLULARE

*R. D'Alessandro, T. Roselli, C. Capogrosso,
M. Iannaccone, F. Valente, G. Ziello, G. Alfano,
G. Petti, D. Masarone, V. Maddaloni, P. Calabrò,
G. Pacileo, MG. Russo, G. Limongelli, R. Calabrò*

153 SIGNIFICATO DELLA SCINTIGRAFIA MIOCARDICA POSITIVA NEL PAZIENTE IPERTESO CON CORONARIE INDENNI

*S. Evola, F. Cuttitta, G. Evola, A. Peritore, D. Di Lisi,
F. Macaione, M. Meschisi, G. Novo, S. Novo*

158 SCINTIGRAFIA MIOCARDICA PERFUSIONALE: FOLLOW-UP DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA CRONICA

G. Scrima, MT. Spinnler

170 IMPATTO DELLA TERAPIA CON ESOMEPRAZOLO/ OMEPRAZOLO IN CORSO DI DOPPIA ANTIAGGREGAZIONE DOPO STENTING CORONARICO

*S. Evola, F. Macaione, M. Meschisi, D. Di Lisi,
A. Peritore, F. Cuttitta, G. Novo, S. Novo*

CASO CLINICO

179 UN CASO DI SINDROME DI TAKO-TSUBO CHE SVELA UNA GRAVE MALATTIA RENALE

*E. Cuozzo, M. Spina, F. Liggi, MC. Cadoni,
MC. Mereu, G. Decandia*

CARDIOLOGIA FORENSE

183 LA RESPONSABILITÀ MEDICA: ORIENTAMENTI ATTUALI E PROSPETTIVE

G. Santacroce

NORME PER GLI AUTORI

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: papa@cse.it

È necessario l'invio di 3 copie del testo e delle figure e di un CD 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.

L'ipertensione resistente

Gastone Leonetti

Centro Fisiologia Clinica e Ipertensione, Milano

Nell'ultimo secolo vi è stato un significativo allungamento della durata media della vita e certamente un ruolo molto importante per questo evento è legato alla riduzione della mortalità cardiovascolare. Infatti, nelle ultime tre decadi del secolo scorso la mortalità per ictus e per vasculopatia coronarica è stata ridotta del 50 e 60% rispettivamente. Tra le molteplici ipotesi per comprendere questo allungamento della durata media della vita vi è quella correlata a un miglior controllo dell'ipertensione, in quanto questa condizione emodinamica è universalmente riconosciuta come il maggior fattore di rischio cardiovascolare. Inoltre, a partire dagli anni Sessanta, il suo armamentario terapeutico si è arricchito di nuove classi di farmaci più efficaci, tollerati e sicuri dei precedenti, come i simpaticolitici, che erano essenzialmente impiegati nei pazienti con ipertensione severa a causa degli importanti e frequenti effetti indesiderati, come ritenzione vescicale, ipotensione ortostatica, disfunzione erettile, ipotonia intestinale ecc.; tutti effetti che erano la causa di una insoddisfacente adesione del paziente allo schema terapeutico.

Gli studi di intervento farmacologico con i più recenti composti su pazienti ipertesi hanno evidenziato una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari negli ipertesi trattati rispetto a quelli non trattati, in soggetti di entrambi i sessi e di tutte le età, compresi i grandi anziani. Tuttavia il target pressorio arbitrario, che è stato comunemente indicato nei vari studi, cioè riduzione della pressione arteriosa < 140/90 mmHg è stato raggiunto in una percentuale pressoché insoddisfacente dei pazienti trattati. In particolare, nei paesi sviluppati i pazienti al target pressorio < 140/90 mmHg sono stati meno del 30% degli ipertesi e in un recente

lavoro italiano basato sull'analisi di 15 studi osservazionali, effettuati in situazioni cliniche diverse e comprendenti una popolazione generale di ipertesi in trattamento dal medico di medicina generale, dagli specialisti oppure seguiti nei centri per la diagnosi e cura dell'ipertensione, è stato riscontrato che solo il 22% di oltre 50.000 pazienti ipertesi avevano valori pressori controllati.

Questi riscontri hanno avuto come conseguenza la identificazione di un sottogruppo di pazienti definiti "ipertesi resistenti o refrattari" alla terapia antipertensiva in quanto la loro pressione arteriosa è ancora superiore a 140/90 mmHg, nonostante un corretto stile di vita e la assunzione per almeno tre mesi di tre farmaci antipertensivi a pieno dosaggio e comprendente sempre un diuretico. In questo sottogruppo di ipertesi resistenti la prevalenza del danno degli organi bersaglio dell'ipertensione è correlata con la gravità dell'ipertensione e colpisce in particolare il rene e i vasi, che a loro volta, contribuiscono ad aggravare la resistenza al trattamento.

Tuttavia, a causa della importanza clinica di questa "ipertensione resistente al trattamento" è necessario una più appropriata valutazione delle caratteristiche cliniche:

1) **Epidemiologia dell'ipertensione resistente.** Una accurata stima della prevalenza dell'ipertensione arteriosa resistente alla terapia medica, come definita precedentemente nella pratica medica quotidiana, non è attualmente disponibile; tuttavia studi di popolazione e trial clinici, suggeriscono che questa condizione è relativamente comune. La prevalenza dell'ipertensione resistente è in crescita a causa dell'invecchiamento della popolazione e

della tendenza ad aumentare dell'obesità, del diabete mellito, della sleep apnea e delle nefropatie croniche. La prevalenza dell'ipertensione è approssimativamente stimata essere del 5% nella popolazione generale degli ipertesi, mentre percentuali più elevate sono state riportate in gruppi selezionati di ipertesi seguiti presso i centri per la diagnosi e cura dell'ipertensione o delle malattie renali che oscillano tra il 10 e il 30% dei pazienti. Un'altra sorgente di informazioni sulla prevalenza delle ipertensioni resistenti sono stati tre studi molto numerosi su pazienti ipertesi e nei quali lo schema terapeutico e la titolazione dei farmaci erano previsti nel protocollo dello studio. Nello studio HOT fino al 9% dei pazienti trattati avevano ancora la pressione arteriosa diastolica non al target, cioè > 90 mmHg, nonostante la terapia di combinazione da 2 a 5 farmaci; nello studio ALLHAT su oltre 30.000 pazienti ipertesi ad alto rischio cardiovascolare randomizzati a tre diversi schemi terapeutici, la pressione arteriosa alla fine dello studio era ancora superiore ai valori normali nel 27% dei pazienti che assumevano tre o più farmaci; infine nello studio INVEST su oltre 22.000 pazienti ipertesi e coronaropatici, circa il 30% dei pazienti non raggiunse il target pressorio dopo un follow-up di 24 mesi e il 50% dei pazienti con ipertensione non controllata assumevano tre o più farmaci. Infine, è stato dimostrato che l'ipertensione resistente è più frequente nei pazienti obesi, con "sleep apnea", diabete mellito, sindrome metabolica o iperaldosteronismo, tutte condizioni spesso associate con espressione aumentata dei fattori ormonali e umorali coinvolti nello sviluppo e mantenimento della ipertrofia cardiaca. Questi fattori, con un potenziamento reciproco con i valori pressori elevati, possono giustificare l'elevata prevalenza della ipertrofia ventricolare sinistra, riscontrata da vari autori nei pazienti con ipertensione resistente e che secondo Cuspidi si riscontra dal 55 al 75% e fino al 91% nel sottogruppo con "stiramento del tratto ST dell'ECG". Pertanto anche se non esistono stime accurate sulla prevalenza della ipertensione resistente è indubbio che non è un riscontro occasionale nella nostra

pratica clinica e perciò questi pazienti devono essere adeguatamente studiati per identificare i pazienti che hanno cause rimovibili o correggibili alla base della loro resistenza ai farmaci.

- 2) **Adesione allo schema terapeutico.** Questo sottogruppo di pazienti ipertesi non controllati, nonostante l'assunzione di tre farmaci antipertensivi deve essere considerato con prognosi sfavorevole in quanto è aggravata dal cosiddetto "danno degli organi bersaglio" della ipertensione in un'elevata percentuale, in particolare a livello renale e vascolare, che, a loro volta costituiscono un aggravio della resistenza al trattamento antipertensivo.

Considerando i significativi benefici a livello cardiovascolare che sono stati ottenuti nei pazienti ipertesi trattati (come dimostrano i numerosi studi in tutte le parti del mondo) la domanda spontanea che ci dobbiamo porre di fronte a un paziente con "ipertensione resistente" è se il paziente assuma correttamente i farmaci e segua uno stile di vita corretto: in altre parole se è aderente allo schema terapeutico farmacologico e non farmacologico. Infatti, è a tutti noto che la terapia farmacologica del paziente iperteso è "sintomatica" in quanto è finalizzata alla riduzione dei valori pressori elevati e non alla correzione o rimozione della causa e/o dei meccanismi responsabili della elevazione pressoria. Numerosi studi di intervento farmacologico antipertensivo hanno dimostrato che l'astensione dalla terapia, come pure la riduzione dei dosaggi dei farmaci, comporta la risalita dei valori pressori nel giro di alcune settimane o mesi. Pertanto il primo aspetto da accertare nel paziente con ipertensione resistente è se l'assunzione dei farmaci antipertensivi è stata continua e corretta, poiché la mancata assunzione dei farmaci potrebbe essere la causa della resistenza al trattamento e il paziente non corrisponde alla definizione di iperteso resistente ai farmaci antipertensivi, in quanto non assunti correttamente.

- 3) **Associazione dei farmaci antipertensivi.** La terapia antipertensiva nella pratica clinica è basata nella maggioranza dei casi sulla combinazione di due o più farmaci antipertensivi e la scelta dei farmaci

della combinazione segue alcune semplici, ma importanti regole quali l'impiego di farmaci con meccanismi di azione diversi, ma sempre finalizzati alla riduzione della pressione arteriosa. Inoltre la durata di azione dei farmaci antipertensivi scelti deve essere simile per garantire un potenziamento dell'effetto antipertensivo per tutto il periodo intercorrente tra l'assunzione dei farmaci. La combinazione di due o più farmaci antipertensivi può avere un altro vantaggio rispetto alla monoterapia in quanto è possibile con un secondo farmaco, oltre a potenziare l'entità della riduzione pressoria, attenuare in parte gli effetti indesiderati dell'altro farmaco (come per esempio l'associazione di un beta-bloccante a un calcio-antagonista diidropiridinico può ridurre o annullare la tachicardia da loro causata). Pertanto per poter definire un soggetto resistente alla terapia antipertensiva è necessario che la persistenza dei valori pressori elevata ($> 14/90$) si manifesti nonostante la combinazione dei 3 farmaci sia "corretta". L'indicazione che un diuretico sia un componente della triade farmacologica è finalizzata alla prevenzione di una ritenzione idrosalina che può aversi a livello renale, quando la pressione arteriosa si riduce, specialmente nei pazienti con filtrato glomerulare ridotto.

- 4) **Misurazione della pressione arteriosa.** Molti medici ritengono la misurazione sfigmomanometrica della pressione arteriosa una metodica incruenta, semplice, riproducibile e indicativa del livello emodinamico del soggetto sottoposto alla misurazione. In realtà molte variabili possono influire sulla misurazione della pressione arteriosa come la variabilità circadiana stagionale, diurna e istantanea, oltre a quanto può comportare l'impiego di uno sfigmomanometro non tarato, di un bracciale non adeguato alle dimensioni del braccio, come pure una velocità di discesa della colonna del mercurio troppo rapida.

Accanto a queste problematiche facilmente individuabili e correggibili vi è un'altra variabile importante e cioè la reazione emotiva del paziente alla misurazione pressoria per le possibili conseguenze mediche del riscontro di valori pressori elevati. Il sospetto di "iper-

tensione da camice bianco" (o sistolica isolata) lo possiamo avere in un paziente quando a valori di pressione elevati nello studio medico non corrisponde nessun danno clinico, come pure quando non vi è nessuna o scarsa riduzione pressoria alla triplice terapia. La dimostrazione medica della presenza o assenza della "ipertensione da camice bianco" si può ottenere con il monitoraggio pressorio ambulatorio delle 24 ore o con l'automisurazione domiciliare che permettono di definire il timing dei valori pressori elevati (studio) e normali (fuori dello studio). Pertanto una definizione del corretto profilo dello stato pressorio del paziente potrà confermare o escludere la definizione di "ipertensione resistente" come alternativa o conferma della ipertensione da reazione emotiva transitoria del paziente.

Tra le varie possibilità di ipertensione resistente vanno escluse l'ipertensione secondaria che per motivi tecnici non sono discussi in questo editoriale.

CONCLUSIONI

Molti anni fa, quando ero più giovane e pieno di entusiasmo per l'avvento di farmaci efficaci, tollerati e sicuri come i diuretici, beta-bloccanti prima e i calcio-antagonisti, gli ACE-inibitori e gli antagonisti dei recettori AT 1 della angiotensina II, oltre alla disponibilità di apparecchi di elevata affidabilità, ritenevo che "forse" non esisteva l'iperteso essenziale resistente alla terapia farmacologica e non farmacologica. Oggi sono "forse" più saggio, ma certamente più vecchio, e posso o debbo riconoscere che esiste l'iperteso resistente, ma reputo che la definizione di iperteso resistente debba soddisfare prima alcune caratteristiche come: 1) la corretta assunzione dei farmaci antipertensivi; 2) l'impiego di una combinazione "razionale" (farmaci con differenti meccanismi di azione, di simile durata di azione e in grado di correggere reciprocamente gli effetti indesiderati); 3) definire correttamente il livello e il profilo pressorio delle 24 ore; 4) escludere forme secondarie di ipertensione.

Quanti cosiddetti "ipertesi resistenti" soddisfano almeno questi quattro punti?

Personalmente non so rispondere con esattezza, ma certamente, in base alla mia lunga esperienza posso dire che molti (o troppi) pazienti non assumono correttamente i farmaci (ricordo il monitoraggio delle assunzioni dei farmaci antipertensione dei pazienti nello studio HOT) e per quanto riguarda il corretto stile di vita basta valutare il BMI dei nostri pazienti ipertesi per avere dei dubbi "giustificati" sulla insoddisfacente applicazione dell'approccio non farmacologico.

Per tutti coloro che possono ritenere eccessiva la mia perplessità sulla corretta definizione del singolo

paziente iperteso, "resistente alla triplice terapia anti-pertensiva", vorrei tranquillizzarli concludendo che per questa tipologia di pazienti ipertesi sono stati messi a punto due interventi non farmacologici che interferiscono sulla regolazione simpatica della circolazione. Il primo approccio consiste nella stimolazione elettrica dei barocettori carotidei, il secondo sul blocco dei nervi renali; entrambi gli studi, attualmente in fase preliminare, hanno evidenziato una significativa riduzione della pressione arteriosa nei pazienti resistenti alla terapia antipertensiva.

Cardiopatie e gravidanza

Pregnancy and heart disease

Valentina Donvito¹, Elena Vasario⁴, Walter Grosso Marra², Aldo Maina¹, Fulvio Orzan², Evelina Gollo³, Mariella Maio³, Tullia Todros⁴

¹S.S. Dipartimento Medicina Interna, ASO OIRM, Sant'Anna, Torino; ²S.C. D.U Cardiologia, AOU San Giovanni Battista "Molinette", Torino; ³S.C. Anestesia e Rianimazione, ASO OIRM, Sant'Anna, Torino; ⁴S.C.D.U. Unità di Medicina Materno Fetale, ASO OIRM, Sant'Anna, Torino

Abstract

Le cardiopatie, per quanto rare, sono nei paesi occidentali una delle principali cause di mortalità materna. Stanno via via aumentando le donne con cardiopatia congenita che, grazie ai successi della cardiochirurgia infantile, raggiungono la possibilità di intraprendere una gravidanza; sono inoltre in aumento le cardiopatie ischemiche (aumento dell'età materna, fumo, obesità) e tornano ad aumentare le cardiopatie valvolari per effetto dei flussi immigratori.

In gravidanza si verifica una serie di modificazioni fisiologiche, sia cardiovascolari (aumento della frequenza cardiaca e della portata cardiaca, diminuzione delle resistenze periferiche) sia non cardiovascolari (anemia relativa, stato proinfiammatorio e trombofilico).

Il rischio di eventi avversi durante la gravidanza è determinato dalla capacità di adattamento a queste modificazioni fisiologiche, che dipende dal tipo e dalla severità della cardiopatia. È quindi necessaria una stratificazione del rischio, che deve essere preferibilmente preconcezionale e multidisciplinare.

Si possono considerare a basso rischio le pazienti che rientrano nelle classi I e II della New York Heart Association (NYHA) con buona funzionalità ventricolare, senza ostruzione grave all'efflusso o all'afflusso del ventricolo sinistro e senza ipertensione polmonare, e che non necessitano di terapia anticoagulante. Sono invece considerate ad alto rischio le pazienti con grave stenosi mitralica o aortica, quelle affette da cardiopatia congenita cianogenica con o senza ipertensione polmonare, quelle con funzionalità ventricolare significativamente compromessa e/o con aritmie potenzialmente mortali, quelle affette da sindrome di Marfan con dilatazione aortica, e infine le pazienti portatrici di valvole meccaniche.

È quindi necessaria una gestione multidisciplinare di queste pazienti, che coinvolga cardiologi, ostetrici, medici esperti in medicina ostetrica, anestesisti, neonatologi e, talvolta, cardiocirurghi.

Parole chiave: cardiopatia; gravidanza; rischio materno; rischio fetale.

Heart disease, though rare, are in western countries a major cause of maternal mortality. As a consequence of early surgical intervention, many patients with congenital cardiac malformations will reach the possibility to become pregnant; coronary heart disease is expected to increase (due to maternal older age, smoking, obesity); rheumatic heart disease is going to increase due to immigration.

Pregnancy physiology is characterized by either some haemodynamic changes (increase of heart rate and cardiac output, fall of peripheral vascular resistance) or non-haemodynamic changes (relative anaemia, proinflammatory and hypercoagulable state).

The risk of cardiac events in pregnancy is determined by the different impact of heart diseases with these physiological changes, depending on the type and severity of cardiac anomaly. A risk stratification is thus necessary, preferably before conception and multidisciplinary.

Women at low risk are those in New York Heart Association (NYHA) class I and II with good ventricular function, without severe left ventricular inflow or outflow obstruction or pulmonary hypertension, and who do not need to take anticoagulants. Women at high risk are those with severe mitral or aortic stenosis, the ones with cyanotic congenital heart disease with or without pulmonary hypertension, the ones with significantly impaired systemic ventricular function and/or life-threatening arrhythmias, the ones with wide aorta in Marfan's syndrome, and finally the ones with mechanical valves.

Management of these patients requires teamwork from cardiologists, obstetricians, maternal medicine physicians, anaesthetists, neonatologists and, sometimes, cardiac surgeons.

Key words: heart disease; pregnancy; maternal risk; fetal risk.

INTRODUZIONE

L'incidenza delle cardiopatie in gravidanza nei paesi occidentali è dello 0,5-1%, e il dato è rimasto costante negli ultimi trent'anni.¹ Elementi di novità sono invece il tipo di cardiopatia riscontrato e l'aumento della mortalità materna dovuta alle cardiopatie.²

Infatti il considerevole miglioramento del trattamento medico e chirurgico ha determinato un aumento della sopravvivenza in buona salute delle bambine con cardiopatia congenita tale da consentir loro di raggiungere l'età fertile e di considerare la maternità.

Contemporaneamente la diffusione della terapia antibiotica e il suo utilizzo generalizzato in età pediatrica hanno diminuito l'incidenza della malattia reumatica e quindi delle valvulopatie acquisite nelle donne in età fertile. Negli ultimi anni però l'immigrazione crescente anche nel nostro paese ha portato alla ricomparsa delle cardiopatie reumatiche nelle donne provenienti da paesi in via di sviluppo, paesi in cui il reumatismo articolare acuto è ancora molto diffuso. Queste donne, che sovente iniziano una gravidanza senza programmarla, costituiscono una popolazione a elevato rischio di complicanze durante la gestazione.

La cardiopatia ischemica infine, quasi assente nelle statistiche delle cardiopatie gravidiche fino agli anni Settanta-Ottanta, è in continuo aumento, sia per l'aumento complessivo della patologia nella popolazione generale, sia per l'aumento dell'età media delle donne in gravidanza, l'incremento del peso corporeo e dell'abitudine al fumo.

Se prendiamo in considerazione i dati sulla mortalità materna e in particolare il più completo e aggiornato report rappresentato dal *Confidential Enquiries into Maternal and Child Health* del Regno Unito, pubblicato nel 2007² emerge come la cardiopatia rappresenti nell'ultimo triennio analizzato (2003-2005) la prima causa di morte materna considerata nel suo complesso, e le principali patologie cardiache riscontrate sono l'infarto del miocardio (IMA), la dissezione aortica e la cardiomiopatie.

MODIFICAZIONI FISILOGICHE IN GRAVIDANZA

Gli elementi cardine sono rappresentati dalla caduta delle resistenze vascolari sistemiche e polmonari, dall'aumento della frequenza (in media 10-20 battiti al minuto), dall'aumento del volume plasmatico e dall'aumento della portata cardiaca che raggiunge il 40% in più del valore pre-gravidico a 28 settimane di gravidanza (si passa da 5 litri/min a 7,5 l/min).³ La pressione arteriosa sistemica decresce fino a 20 settimane e poi si stabilizza fino al parto. Poiché vi è una diminuzione della pressione osmotica per l'espansione del volume plasmatico, anche in presenza di pressione venosa centrale e pressione di incuneamento invariate, la gravidanza rappresenta una situazione ad aumentato rischio di edema polmonare.

Durante il travaglio la portata cardiaca aumenta ancora sia per l'aumento del tono simpatico indotto dal dolore sia per l'aumento del ritorno venoso e della gittata sistolica durante ogni contrazione (con un meccanismo tipo autotrasfusione e aumento lineare della gittata per variazioni iniziali del post carico), arrivando a essere il doppio nel periodo espulsivo e nell'immediato post partum, come evidenziato nella **Figura 1** (modificata da riferimento bibliografico 4)

Alterazioni strutturali a livello cardiaco sono rappresentate da un aumento dei diametri con insuffi-

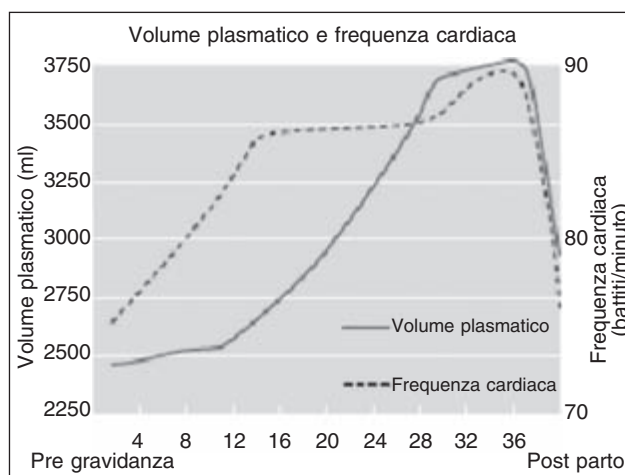
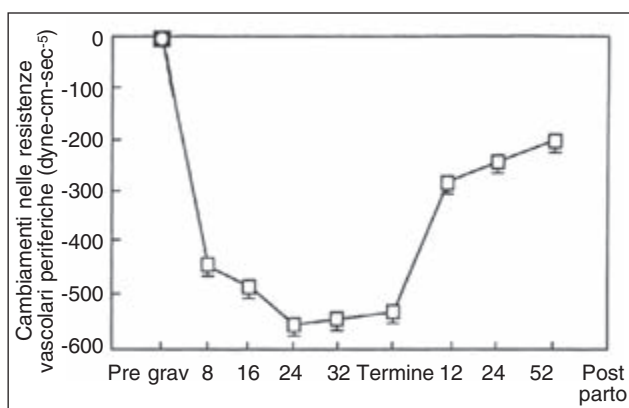
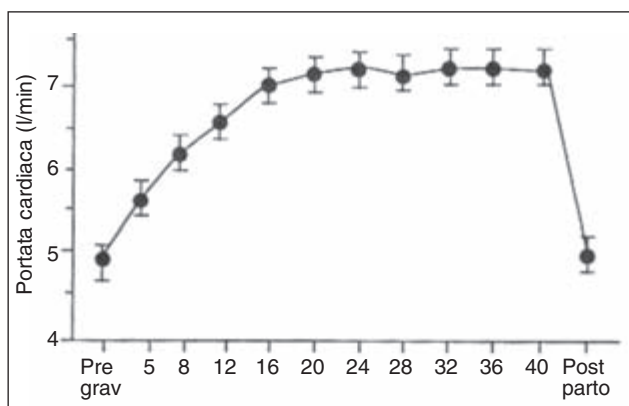


Figura 1. Adattata da: Uebing A et al. *Pregnancy and congenital heart disease. BMJ 2006; 332: 401.*



cienza valvolare relativa e a livello vascolare in modificazioni della matrice extracellulare della tonaca media, con aumento del rischio di dissecazione.

Va inoltre ricordato come la gravidanza rappresenti uno stato di trombofilia acquisita per l'aumento della sintesi dei fattori della coagulazione (primo tra tutti il fibrinogeno) e la diminuzione dell'inibitore naturale proteina S. Il rischio trombotico è aumentato fin dall'inizio della gravidanza e aumenta ulteriormente nel periodo del puerperio.

VALUTAZIONE DEL RISCHIO

Il rischio di complicanze durante la gravidanza nelle donne con cardiopatia preesistente dipende dalla capacità di adattamento a queste modificazioni fisiologiche e quindi sia dal tipo di cardiopatia, sia dal grado di compenso al momento della gravidanza, sia

dalla presenza in anamnesi di pregressi eventi avversi.⁵⁻⁶

La visita preconcezionale

Momento cardine della valutazione del rischio cardiologico in gravidanza è la visita preconcezionale, e ogni attenzione va posta nell'informare le donne della necessità di programmare la gravidanza in presenza di cardiopatia, anche se al momento ben compensata o non grave.⁷ L'abitudine alla valutazione preconcezionale è poco diffusa nella nostra cultura, ma lo è ancor meno tra le popolazioni immigrate e dunque nella pratica ambulatoriale quotidiana particolare cura va riservata a questo argomento.

Troppo spesso infatti le modificazioni emodinamiche della gravidanza, che iniziano fin dal primo trimestre, possono determinare improvvisi mutamenti della condizione di compenso cardiaco preesistente o l'insorgenza di aritmie mai prima riscontrate. Talora i farmaci in uso devono essere sostituiti, sospesi o modificati nella posologia per mantenere la loro efficacia senza danneggiare il feto. Quando la cardiopatia è grave, per esempio una stenosi mitralica serrata, va considerata la correzione del vizio valvolare mediante la valvuloplastica percutanea o l'intervento chirurgico, da effettuare se possibile prima dell'inizio della gestazione.^{5,8} In questi casi va rivalutata la terapia contraccettiva che dovendo soddisfare i criteri di efficacia e sicurezza, nelle donne con cardiopatia non sempre risulta di facile scelta⁹ e deve coinvolgere entrambi gli specialisti, cardiologo e ginecologo.

Le cardiopatie sono associate anche a un aumento del rischio di complicanze fetali e neonatali che comprendono l'aborto, l'iposviluppo, il parto pretermine. Tale rischio è direttamente proporzionale alla classe funzionale NYHA, aumenta in presenza di cianosi o di ostruzione all'efflusso sinistro e complessivamente il rischio di mortalità fetale o perinatale è aumentato di almeno 4 volte. Inoltre per le donne con cardiopatie congenite il rischio di ricorrenza nei figli è aumentato dallo 0,8% della popolazione generale al 3-12%.^{4,8}

Accertamenti diagnostici

Prima della gravidanza va effettuata una completa rivalutazione clinica e strumentale che deve comprendere la saturimetria, l'ECG, la radiografia del torace e l'ecocardiogramma. Il test da sforzo pre gravidico può essere utile per valutare la capacità della donna di tollerare lo "sforzo della gravidanza". L'approccio diagnostico prevede l'utilizzo di test diagnostici non invasivi, sempre guidati dai rilievi clinici, riservando un ruolo circoscritto a quelli invasivi che vengono prevalentemente impiegati a scopo terapeutico (correzione di stenosi polmonare, stenosi mitralica, coartazione aortica).

L'elettrocardiogramma è l'esame di primo livello soprattutto per le portatrici di cardiopatie congenite o acquisite. La gravidanza può rendere conto di fisiologiche modificazioni elettrocardiografiche: aumento della frequenza cardiaca sinusale, deviazioni dell'asse cardiaco, segni di ingrandimento atriale, alterazioni della ripolarizzazione in parte riconducibili al sovraccarico di volume per aumento della portata, in parte correlabili al sollevamento del diaframma soprattutto nell'ultimo trimestre di gravidanza.

Allo scopo di limitare l'utilizzo delle radiazioni ionizzanti per i potenziali effetti nocivi sul feto, è largamente riconosciuto l'utilizzo degli ultrasuoni in gravidanza indipendentemente dal trimestre.

L'ecocardiografia in particolare permette di ottenere in modo semplice e non invasivo informazioni relative alla volemia sistemica e alla volumetria delle camere cardiache, alle meccanica cardiaca, all'emodinamica in genere con le relative influenze generate dalle valvulopatie presenti.

L'ecografia è un ottimo strumento diagnostico e presenta risvolti pratici per esempio nell'aiutare a definire il periodo più opportuno per l'esecuzione di procedure emodinamiche o nella valutazione della tempistica e della modalità di espletamento del parto.

Appare opportuno sottoporre ad almeno tre valutazioni ecocardiografiche successive le cardiopatiche in gravidanza proprio nell'ottica di verificare l'impatto delle modificazioni fisiologiche sia sull'efficienza contrattile dei ventricoli, sia sulla compliance degli stessi e sulle variazioni emodinamiche.

L'ecocardiogramma, in particolar modo transesofageo, può inoltre far parte delle procedure interventistiche potendo garantire la monitorizzazione non invasiva per valutare l'efficacia di una manovra terapeutica (corretto posizionamento e funzionamento di una protesi, corretto posizionamento di un palloncino da valvuloplastica, efficacia di una dilatazione), la scelta della dimensione dei dispositivi utilizzati, la presenza di complicanze e la corretta gestione intraoperatoria della volemia e dell'impiego di farmaci da parte dell'anestesista.

L'ecocardiografia è inoltre strumento fondamentale per la decisione chirurgica, scelta che determina sempre un rischio per la vita della madre e del feto.

Nell'ambito diagnostico cardiologico conservano un ruolo fondamentale il monitoraggio elettrocardiografico secondo Holter, con prevalente impiego nella diagnosi e nel follow-up delle donne affette da tachiaritmie e la prova sotto sforzo per completamento diagnostico.

Non è ancora ben definita l'utilità della prova ergometrica e/o del test cardiopolmonare ma appare estremamente informativo e predittivo delle tolleranza cardiaca alla gravidanza soprattutto se eseguito precocemente entro il primo trimestre.

I progressi nell'ambito dell'imaging forniscono sistemi sempre più nuovi e sviluppati di valutazione cardiaca anche in gravidanza. Un ruolo limitato e circoscritto è riservato alla tomografia computerizzata soprattutto nelle valutazioni di cardiopatie congenite complesse magari palliate o corrette definitivamente in giovane età. A questo proposito si dimostrano promettenti i dati proveniente dalle analisi tramite risonanza magnetica cardiaca che, accanto a una ottima risoluzione spaziale, evita gli effetti nocivi da radiazioni ionizzanti.

Stratificazione del rischio

Sulla base di questi elementi si potrà individuare l'entità del rischio cardiologico – alto, medio, basso – associato alla gravidanza per ogni singola paziente, tenendo conto dello schema in **Tabella 14**⁸ e delle seguenti considerazioni generali:⁶

- le condizioni che possono trarre beneficio dalla diminuzione delle resistenze periferiche sono molto ben tollerate in gravidanza, soprattutto se la funzione ventricolare è conservata; questo è dunque valido per le insufficienze valvolari lievi o moderate,
- per le cardiopatie con shunt sinistro-destro di grado lieve-moderato, senza ipertensione polmonare;
- l'ostruzione all'efflusso ventricolare destro di grado lieve-moderato, è ben tollerata in gravidanza, mentre le gravi stenosi polmonari devono essere trattate,

Tabella I. Stratificazione del rischio materno sulla base del tipo di cardiopatia.**Tabella IA.** Cardiopatie a basso rischio.

Cardiopatia	Escludere	Rischi	Raccomandazioni
Comunicazione interventricolare	Ipertensione polmonare	Aritmie Endocardite	Profilassi antibiotica
Comunicazione interatriale (non corretta)	Ipertensione polmonare Disfunzione ventricolare	Aritmie Embolia paradossa	Profilassi tromboembolica se fattori di rischio
Coartazione aortica (corretta)	Aneurismi Ipertensione arteriosa Disfunzione ventricolare	Preeclampsia Dissezione aortica	Controllo della pressione arteriosa con beta-bloccanti TC se aneurisma
Tetralogia di Fallot	Residui o sequele Disfunzione ventricolare	Aritmie Disfunzione ventricolare dx Endocardite	Espletamento parto se scompenso Profilassi antibiotica

Tabella IB. Cardiopatie a medio rischio.

Cardiopatia	Escludere	Rischi	Raccomandazioni
Stenosi mitralica	Stenosi severa	Fibrillazione atriale Eventi tromboembolici Edema polmonare	Valutare beta-bloccanti Profilassi tromboembolica e antibiotica
Stenosi aortica	Stenosi severa Disfunzione ventricolare	Aritmie Angina Endocardite Scompenso cardiaco sin	Riposo a letto nel III trimestre Valvuloplastica percutanea se sintomi Profilassi antibiotica
Stenosi polmonare	Stenosi severa	Scompenso cardiaco dx Aritmie	Valvuloplastica percutanea se sintomi Profilassi antibiotica
TGA dopo riparazione o corretta congenita	Disfunzione ventricolare Insufficienza valvolare severa NYHA > II	Disfunzione ventricolare dx Aritmie Eventi tromboembolici Endocardite	Attenzione a mantenere ritmo sinusale Valutare beta-bloccanti Profilassi tromboembolica e antibiotica
Cardiopatie cianogene SENZA ipertensione polmonare (sat O ₂ > 90%)	Disfunzione ventricolare	Diatesi emorragica Eventi tromboembolici Aumento cianosi Scompenso Endocardite	Riposo a letto e supplementazione di ossigeno Profilassi antibiotica

Tabella IC. Cardiopatie ad alto rischio.

Cardiopatia	Escludere	Rischi	Raccomandazioni
Sindrome di Marfan	Radice aortica > 4 cm	Dissecazione aortica tipo A	Beta-bloccanti TC elettivo se radice aortica > 45 mm
Sindrome di Eisenmenger o ipertensione polmonare	Disfunzione ventricolare Aritmie	30-50% rischio di morte Aritmia Scompenso cardiaco Endocardite	Proporre interruzione della gravidanza Stretto monitoraggio, riposo a letto, supplementazione di ossigeno

- se possibile prima, altrimenti anche durante la gravidanza, con dilatazione con palloncino;
- l'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro è ben tollerata soltanto se lieve, poiché il gradiente raddoppia per effetto dell'aumento della portata. La coartazione aortica dovrebbe essere corretta prima della gravidanza, ma se la diagnosi viene posta in gravidanza è possibile ricorrere a dilatazione percutanea nel secondo trimestre, per limitare il rischio radiologico fetale;
 - le pazienti operate per cardiopatie valvolari o difetti congeniti vanno rivalutate in previsione della gravidanza per stabilire la tolleranza allo sforzo e la funzionalità ventricolare;
 - costituiscono fattori prognostici predittivi indipendenti per l'insorgenza di complicanze materne e fetali la presenza di eventi cardiaci avversi in anamnesi – per esempio episodi di scompenso o aritmie – la classe funzionale NYHA III e IV, la cianosi, l'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro e la disfunzione ventricolare;^{10,11}
 - alcune condizioni devono essere considerate a particolare rischio e sono la presenza di ipertensione polmonare, la stenosi aortica grave, le cardiomiopatie con FE <40%, (anche se un cut-off preciso non è stato chiaramente stabilito), la presenza di protesi valvolari meccaniche (per il rischio trombotico e farmacologico del trattamento con dicumarolici);
 - ci sono poi altre condizioni, oltre al tipo di cardiopatia, che possono influenzare la morbilità e la mortalità materno-fetale, come l'aumento dell'età materna al concepimento, l'abitudine al fumo, le gravidanze multiple per il sempre più frequente ricorso alle tecniche di fecondazione assistita, oltre a comorbidità come il diabete, l'obesità, le collagenopatie.

BOX 1. *Quando sconsigliare la gravidanza.*

- Ipertensione polmonare di qualunque origine
- Radice aortica > 4 cm o aneurisma aortico: consigliare prima la chirurgia
- Stenosi aortica severa (gradiente di picco > 80 mmHg o sintomi)
- NYHA III o IV

GESTIONE DELLA GRAVIDANZA

La presa in carico delle donne con cardiopatia deve avvenire il più precocemente possibile all'inizio della gravidanza, con accesso diretto e senza ritardi organizzativi, da parte di un'équipe multidisciplinare (cardiologo, ginecologo, anestesista, internista esperto in medicina ostetrica, neonatologo, a seconda delle situazioni e disponibilità), in cui i diversi specialisti siano abituati alla collaborazione clinica. A seconda dell'entità del rischio e della gravità della patologia la gravidanza potrà essere seguita presso gli ambulatori territoriali in stretto contatto con il punto nascita di riferimento, oppure nei centri di terzo livello che raggruppino le diverse competenze specialistiche, nei casi a maggior rischio.

La valutazione cardiologica deve essere programmata con visite mensili come regola generale, a scadenza più ravvicinata in caso di instabilità del compenso e nell'ultimo trimestre di gravidanza.

Dopo la valutazione iniziale (preconcezionale o nel primo trimestre) andranno programmati accertamenti strumentali (segnatamente ECG ed ecocardiogramma) a 20-22 settimane, tra 28 e 32 e verso il termine della gravidanza:³⁶⁻³⁸ questi sono periodi in cui le modificazioni emodinamiche della gravidanza possono determinare un improvviso deterioramento delle condizioni di compenso o la comparsa di aritmie, mentre la rivalutazione in prossimità del parto consente di ottenere gli elementi necessari per suggerirne tempi e modalità da concordare con l'équipe multidisciplinare. Si intende che qualunque cadenza nei controlli strumentali potrà e dovrà essere modificata sulla base delle condizioni cliniche della paziente.

TRATTAMENTO MEDICO

L'utilizzo dei farmaci in gravidanza è nella maggior parte dei casi basato non su risultati di studi controllati e randomizzati, ma su studi osservazionali o esperienze cliniche individuali di esperti. In questi casi dunque, secondo la classificazione della FDA sulla

sicurezza dei farmaci in gravidanza (**Tabella 2**) non vi sono farmaci in categoria A, raramente in categoria B, nella maggior parte dei casi sono in categoria C, cioè situazioni in cui mancano studi e dati che ne avallino la sicurezza. Ciononostante la maggior parte dei farmaci utilizzati nelle cardiopatie non sono controindicati in gravidanza e il loro beneficio di gran lunga supera il rischio.⁶

Va tenuto presente che sovente è necessario aumentare le dosi per l'aumento del volume di distribuzione del farmaco e per l'aumento della clearance renale.

Come regola di base nel trattamento delle donne con cardiopatia in gravidanza va ricordata la *limitazione dell'attività fisica e il riposo*, con allettamento nei casi più gravi: anche le donne in classe funzionale I e II devono tenere conto del fatto che la gravidanza aumenta di per sé il lavoro cardiaco del 50% rispetto al lavoro pregravidico.

Scompenso cardiaco

La *furosemide*, nonostante attraversi la barriera placentare, è farmaco sicuro e non presenta rischi di teratogenesi o effetti cardiovascolari fetali. È quindi il diuretico di prima scelta nel trattamento dello scompenso cardiaco. Va ricordato che invece non è da utilizzare per contrastare l'edema della preeclampsia in quanto può aggravare il già ridotto volume plasmatico caratteristico delle forme più severe.

Sono invece notoriamente controindicati gli *ACE-inibitori* e *gli inibitori del recettore dell'angiotensina* per i possibili danni fetali: insufficienza renale fetale e neonatale, oligoamnios, iposviluppo fetale, ipoplasia delle ossa del cranio. Gli ACE-inibitori possono essere invece reintrodotti con sicurezza nel puerperio in quanto non sono controindicati nell'allattamento.

La *digossina* è uno dei farmaci utilizzati da più lungo tempo anche in gravidanza, ed è considerato sicuro. Ad alte dosi viene talora somministrata alla madre per correggere le aritmie fetali, senza che compaiano effetti dannosi sul feto. Trova indicazione nello scompenso cardiaco particolarmente in presenza di tachiaritmia o disfunzione ventricolare sinistra.

Tabella 2. Classificazione FDA sulla sicurezza dei farmaci in gravidanza.

Categoria A: studi controllati non dimostrano rischi.
Categoria B: non evidenza di rischio nelle donne in gravidanza. Possibili studi su animali positivi per rischio, ma non confermati nella specie umana, oppure studi su animali non dimostrano rischi, ma non vi sono adeguati studi sulla specie umana.
Categoria C: mancano studi sulla specie umana e studi su animali indicano un rischio per la gravidanza o sono insufficienti.
Categoria D: evidenza di rischio. Dati sperimentali o successivi alla commercializzazione dimostrano rischi fetali.

Anche i *nitrati* possono essere utilizzati sia in acuto sia nella terapia cronica, nei limitati casi in cui sono indicati.

Aritmie

La gravidanza può favorire la comparsa di aritmie anche in donne con cuore sano, o peggiorarne la gravità se già presenti prima della gravidanza.

Qualunque tipo di antiaritmico può essere utilizzato nella fase acuta per controllare un'aritmia in gravidanza. Ove indicata, la *cardioversione elettrica* è utilizzabile in ogni epoca di gravidanza.

Nella tachicardia parossistica sopraventricolare, che in gravidanza può aumentare di frequenza e intensità ed essere poco tollerata, in caso di inefficacia delle manovre vagali, farmaco di scelta è l'*adenosina*, che si utilizza con i dosaggi consueti.

Propafenone, *verapamil*, *digossina* e *beta-bloccanti* sono variamente utilizzati nelle tachiaritmie. Per quanto riguarda questi ultimi il timore nel loro utilizzo deriva dalle segnalazioni di possibile ritardo di crescita intrauterina fetale per riduzione del flusso placentare e per effetti collaterali neonatali. Tali rari effetti collaterali possono essere controllati utilizzando bassi dosaggi ed effettuando un attento e puntuale controllo dell'accrescimento fetale.

L'*amiodarone* utilizzato in terapia cronica per la prevenzione delle aritmie ventricolari può determinare alterazioni della funzionalità tiroidea materna e fetale ed è pertanto di regola controindicato.

L'ablazione transcateretere presenta un elevato rischio radiologico per il feto e pertanto va posticipata ove possibile a dopo il parto.

PROFILASSI DELL'ENDOCARDITE

La revisione e riduzione delle indicazioni alla profilassi dell'endocardite batterica che nel 2007 è stata condotta dalle società scientifiche ha portato alla seguente affermazione contenuta nelle linee guida del NICE del 2008:¹² **“non vi sono evidenze della necessità di profilassi antibiotica per la prevenzione dell'endocardite in alcuna procedura di tipo ostetrico o ginecologico”**. Infatti le linee guida dell'AHA del 2007¹³ avevano esteso l'assenza di indicazione alla profilassi dell'endocardite anche al parto vaginale e all'isterectomia.

Peraltro l'elevata mortalità associata all'endocardite e la relativa sicurezza della terapia antibiotica, portano molti esperti^{6,14} a considerare opportuna la profilassi antibiotica in caso di parto vaginale operativo o taglio cesareo nelle donne cardiopatiche a elevato rischio quali le donne con protesi valvolari o con pregressa endocardite batterica.

Per quanto riguarda la **profilassi e terapia antitrombotica** vedi il paragrafo sulle protesi valvolari (p. 124).

INTERVENTISTICA CORONARICA E NON CORONARICA IN GRAVIDANZA

Le procedure invasive sono riservate a casi selezionati di cardiopatia in gravidanza; questi non sono purtroppo così rari in considerazione della presenza di un aumentato numero di cardiopatie congenite semplici e complesse operate nell'infanzia e dell'aumento dell'età media della prima gravidanza.

L'angioplastica percutanea per la rivascolarizzazione coronarica dovrebbe essere eseguita nel secondo o terzo trimestre di gravidanza per limitare il rischio radiologico fetale. Le sindromi coronariche acute

rappresentano l'indicazione reale a sottoporre le pazienti alla procedura.

Sempre nel secondo o terzo trimestre dovrebbero essere eseguite le procedure di valvuloplastica percutanea sia a livello mitralico, sia a livello aortico e polmonare. Lo stesso spazio temporale è indicato per la dilatazione percutanea della coartazione aortica.^{15,16,6} Le indicazioni a tali procedure sono chiaramente stabilite dall'andamento clinico e dai dati strumentali prevalentemente di ordine ecocardiografico.

La chirurgia cardiaca è riservata a casi molto selezionati solo nelle fasi finali della gravidanza per l'elevata mortalità materna e fetale attese durante la circolazione extracorporea.

L'insorgenza di insufficienza ventricolare acuta sia sinistra che destra può essere fronteggiata con l'utilizzo di sofisticati *device* di assistenza ventricolare (VAD) già largamente utilizzati in svariate condizioni cliniche di shock cardiogeno.

MODALITÀ DEL PARTO

Il timing e la modalità del parto dovrebbero essere discussi in modo multidisciplinare.^{4,6,7,17} Per decidere il timing del parto è necessario valutare sia le condizioni materne sia i rischi di mortalità e morbidità neonatale dovuti alla prematurità. In generale le gravidanze con cardiopatie a basso rischio e quelle ben compensate possono essere condotte fino al termine, mentre le cardiopatie più severe o quelle scompensate richiedono spesso l'anticipazione del parto. In questi casi vanno valutati i rischi neonatali, che possono essere considerati bassi dopo le 32-34 settimane di gestazione, dopo l'esecuzione della profilassi della *sindrome da distress respiratorio* neonatale (RDS) con corticosteroidi.

La modalità del parto è nella maggior parte dei casi determinata dalla situazione ostetrica (reperto ginecologico, presentazione fetale, stato di benessere del feto).

Le indicazioni cardiologiche a espletare il parto mediante taglio cesareo sono piuttosto limitate:¹⁷

- presenza di dissecazione aortica o aneurisma;
- dilatazione della radice aortica superiore a 4 cm nelle pazienti con sindrome di Marfan;

BOX 2. *Suggerimenti per la pratica ambulatoriale cardiologica.*

- Affrontare l'argomento della valutazione preconcezionale con tutte le donne cardiopatiche in età fertile: il rischio di gravidanze non programmate è sempre molto elevato.
 - Considerare che una paziente "stabile" prima della gravidanza, non lo è più durante la gestazione e deve sempre essere considerata come "nuovamente instabile".
 - Riferire la paziente a un centro di terzo livello con indirizzo multidisciplinare.
 - Programmare controlli clinici mensili nei primi due trimestri e anche più frequenti nel terzo trimestre, epoca di maggiore instabilità.
 - Assicurarsi contatti facilitati con i ginecologi che seguono la donna in gravidanza e garantire la propria reperibilità ai colleghi.
 - Considerare la possibile comparsa delle complicanze ostetriche che possono peggiorare improvvisamente la cardiopatia (es. preeclampsia).
 - Porre attenzione al periodo del puerperio, anche nelle donne che non hanno avuto complicanze durante la gravidanza.
- recente terapia con farfari, poiché se utilizzato nelle ultime due settimane vi è un aumentato rischio di emorragia cerebrale fetale.

In tutti gli altri casi è preferibile l'espletamento del parto per via vaginale, se le condizioni ostetriche lo consentono. Va infatti ricordato che il taglio cesareo comporta un aumento dei rischi materni (emorragici, infettivi, trombotici e anestesilogici) rispetto al parto vaginale e che l'incremento del tasso di taglio cesareo è una delle cause più importanti dell'aumento della mortalità materna.^{2,18}

Il travaglio e il parto dovrebbero essere attentamente programmati. È consigliabile, per ridurre la richiesta emodinamica utilizzare l'analgesia peridurale che permette di ridurre il dolore e lo stato di tensione emotiva legate al travaglio, e abbreviare il più possibile lo sforzo espulsivo del secondo stadio del travaglio, eventualmente ricorrendo a un parto operativo (utilizzo della ventosa ostetrica), per limitare gli effetti della manovra di valsalva.

La paziente durante il travaglio dovrebbe essere mantenuta in decubito laterale sinistro.

È necessario un attento monitoraggio delle condizioni materne durante il travaglio, il parto e l'immediato post partum.

STENOSI MITRALICA

Si tratta ancora della più frequente causa di cardiopatia valvolare riscontrata in gravidanza (90%) e l'origine è praticamente sempre di tipo reumatico. Le modificazioni fisiologiche della gravidanza comportano alterazioni emodinamiche che sono poco tollerate in presenza di questo vizio valvolare: così l'aumento della frequenza cardiaca, del volume plasmatico e della portata comportano un aumento significativo del gradiente transmitralico con il conseguente aumento delle pressioni in atrio sinistro e polmonari e l'incapacità ad aumentare la portata sotto sforzo.

Molte donne asintomatiche prima della gravidanza possono presentare edema polmonare e/o aritmie a comparsa anche improvvisa, più frequentemente verso la metà della gravidanza ma talora già nel primo trimestre.

La prognosi materna e fetale è strettamente correlata alla gravità della stenosi, alla classe funzionale NYHA e ai precedenti anamnestici di eventi cardiaci (l'area valvolare < 1,5 cm², la classe NYHA maggiore di II e l'anamnesi positiva rappresentano i fattori predittivi di complicanze.¹⁹

La mortalità materna può raggiungere il 5% in caso di patologia grave. Le complicanze fetali (ritardo di crescita intrauterino, basso peso alla nascita, prematurità, morte fetale o neonatale) sono stimate intorno al 30% nei casi più gravi, scendono al 20-25% nelle stenosi moderate e intorno al 10-14% in quelle lievi.^{20,21}

La maggior parte delle pazienti con stenosi lieve e moderata può essere trattata con consigli comportamentali quali la restrizione dietetica e la riduzione dell'attività fisica e con il trattamento medico abituale: diuretici per ridurre la congestione polmonare, beta-bloccanti per ridurre la frequenza e aumentare il tempo di riempimento diastolico. Le tachiaritmie possono essere trattate acutamente con la cardioversione elettrica, mentre la terapia medica si avvale di beta-

bloccanti, verapamil, digossina. La profilassi anticoagulante con eparina a basso peso molecolare e/o Aspirina a basse dosi è indicata nelle pazienti con fibrillazione atriale e con importante dilatazione dell'atrio sinistro, anche se in ritmo sinusale.

Anche le pazienti poco sintomatiche e in classe NYHA I-II devono essere strettamente controllate clinicamente e con ecocardiografie seriate.

Le donne in gravidanza con stenosi mitralica moderata o grave refrattarie alla terapia medica possono essere sottoposte alla valvuloplastica percutanea o alla riparazione/sostituzione chirurgica. La valvuloplastica mitralica con palloncino è considerata l'intervento di prima scelta nelle valvole adatte dal punto di vista anatomico (assenza di calcificazioni, non eccessivo assottigliamento valvolare, assenza di insufficienza valvolare) ed è effettuata con sicurezza e bassa incidenza di complicanze nei centri con operatori esperti.^{6,22} La dose di radiazioni assorbite dal feto (con l'adeguata schermatura dell'addome e l'utilizzo della fluoroscopia per il minimo tempo indispensabile) se la procedura è effettuata dopo il primo trimestre è di gran lunga inferiore a quella in grado di provocare danni fetali.²³

La chirurgia è da riservare a situazioni eccezionali poiché è gravata da un'alta incidenza di mortalità fetale e neonatale (30%).

Il travaglio e il parto vanno programmati con cura: monitoraggio emodinamico attuato nelle situazioni più gravi, analgesia peridurale per alleviare il dolore e parto per via vaginale con riduzione della durata del periodo espulsivo.

Il taglio cesareo è attualmente consigliato soltanto su indicazione ostetrica.

L'allattamento al seno è di regola consentito se le condizioni cliniche lo permettono; i farmaci abitualmente utilizzati raramente sono controindicati in questo contesto.

PROTESI VALVOLARI

Le donne in età fertile con una cardiopatia valvolare grave devono essere valutate per la scelta chirurgica avendo in mente i *pro* e i *contro* delle diverse opportu-

nità nei confronti di un'eventuale gravidanza. In generale ove è possibile procedere a dilatazione percutanea delle stenosi valvolari o a riparazione chirurgica senza sostituzione, queste procedure sono senz'altro da preferire nelle donne che desiderano una gravidanza. Infatti se da un lato le protesi biologiche non necessitano di terapia anticoagulante e quindi non ne presentano i rischi, sono però a maggior rischio di deterioramento e della conseguente necessità di re-intervento.^{20,23,24} È molto dibattuta la questione se e quanto la degenerazione della bioprotesi venga accelerata e favorita dalla gravidanza, ma in ogni caso il rischio di un secondo intervento è senz'altro da prevenire.

D'altro canto le protesi valvolari meccaniche hanno un rischio trombotico in gravidanza molto elevato (10% di trombosi valvolare ed embolizzazione sistemica, maggiore per le valvole di vecchia generazione e in posizione mitralica ed elevatissimo in caso di fibrillazione atriale) e necessitano pertanto di una efficace terapia anticoagulante. È noto però che la terapia anticoagulante orale con warfarin se utilizzata tra la 6° e la 12° settimana, è associata nel 4-10% dei casi a embriopatia fetale, ed è gravata da rischi di danno fetale anche nel secondo e terzo trimestre; il rischio inoltre sembra essere dose dipendente, ed è minore per dosaggi inferiori ai 5 mg giornalieri.

L'eparina a basso peso molecolare (EBPM) o non frazionata (UFH), di uso sicuro in gravidanza, non è altrettanto efficace nella prevenzione della trombosi valvolare e pertanto un accurato bilancio dei rischi materni e fetali deve essere effettuato in merito a questa decisione terapeutica.

Le recenti Linee Guida pubblicate dall'American College of Cardiology / American Heart Association,²⁶ dalla Società Europea di Cardiologia²⁷ e dall'American College of Chest Physicians²⁸ in sintesi suggeriscono le seguenti opzioni, da adottare a seconda della valutazione del rischio per ogni singola paziente:

- EBPM o UFH a dosi aggiustate per tutta la gravidanza;
- EBPM o UFH tra 6 e 12 settimane, e dalla 36° settimana al parto, warfarin nei restanti periodi;
- warfarin per tutta la gravidanza fino alla 36° settimana, poi EBPM o UFH fino al parto.

I range terapeutici consigliati in questo contesto sono:

INR 2,5-3,5, aPTT due volte il normale, antiXa 0,7-1,2 U/ml dopo 4 ore dalla somministrazione. L'Aspirina a basse dosi può inoltre essere associata a questi trattamenti nei casi ritenuti a rischio più elevato.

LA VALUTAZIONE CARDIOLOGICA NELLA PAZIENTE IN GRAVIDANZA, SENZA CARDIOPATIA NOTA: PROBLEMI DI DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Di frequente le donne in gravidanza vengono inviate alla visita cardiologica ambulatoriale per la presenza di sintomi clinici quali cardiopalmo, astenia e dispnea che possono far sospettare la presenza di una cardiopatia.

Va ricordato che alcuni di questi sintomi sono fisiologici in gravidanza, se presenti entro certi limiti:

- la tachicardia e l'extrasistolia benigna sono favoriti dall'aumentato tono simpatico e generalmente non richiedono trattamento;
- la dispnea è presente, pur con ampie variazioni individuali, in quasi tutte le donne in gravidanza, è evidente generalmente nel terzo trimestre, ma può comparire anche verso la 20^a settimana per poi attenuarsi successivamente. L'incremento della ventilazione, determinato sia dall'aumento del consumo di ossigeno sia dallo stimolo ormonale sul centro del respiro, si realizza non tanto con un'aumentata frequenza respiratoria, quanto con un aumento della profondità degli atti respiratori;
- il dolore toracico, a insorgenza graduale e non violento, in sede sottomammaria bilaterale, può essere espressione della distensione della gabbia toracica per l'innalzamento del diaframma e non essere il sintomo di una patologia;
- il reperto obiettivo di un soffio sistolico lieve sul margine sternale sinistro, espressione dell'aumento del flusso polmonare, è normalmente presente in

gravidanza, come pure può essere udibile un terzo tono;

- la pressione arteriosa sistemica è meno elevata per la caduta delle resistenze periferiche e sono frequenti valori di sistolica inferiori a 100 mmHg;
- le modificazioni elettrocardiografiche sono frequenti e vanno da una semplice deviazione assiale sinistra conseguente all'innalzamento del diaframma, alla presenza di allargamento dell'onda P, inversione dell'onda T nelle derivazioni inferiori e al sottoslivellamento del tratto ST-T, talora associato a inversione dell'onda T anche nelle precordiali. Queste ultime alterazioni, spesso presenti nel terzo trimestre, regrediscono completamente dopo il parto.

È da tenere presente però che la comparsa dei sintomi sopracitati e in particolare la presenza di **dolore toracico**, **dispnea** e **tachicardia** variamente associati obbligano a intraprendere gli accertamenti per escludere patologie gravi quali l'embolia polmonare, la cardiopatia ischemica, la dissecazione aortica, la cardiomiopatia peripartum.

Va inoltre ricordato che una complicanza della gravidanza come la preeclampsia con la sindrome HELLP (Hemolysis Liver enzymes Low Platelets) può presentarsi, a partire dalla fine del secondo trimestre, con i sintomi descritti e va tempestivamente riconosciuta per il possibile rapido deterioramento del benessere materno e fetale

EMBOLIA POLMONARE

La patologia tromboembolica è dieci volte più frequente nelle donne in gravidanza rispetto alla popolazione femminile di pari età. La presentazione clinica e gli accertamenti diagnostici non differiscono sostanzialmente da quelli utilizzati al di fuori della gravidanza con le seguenti precisazioni:

- il dosaggio del dimero non è di aiuto nella diagnosi perché una positività anche elevata è presente nella gravidanza fisiologica senza complicanze;
- se l'ecodoppler venoso evidenzia la presenza di TVP e la probabilità clinica di tromboembolia pol-

- monare è elevata, la diagnosi può considerarsi confermata e il trattamento con eparina a basso peso molecolare può essere impostato, senza ricorrere ad accertamenti strumentali più invasivi;
- in caso di ecodoppler negativo invece la TAC spirale o la scintigrafia polmonare andranno eseguiti con tempestività, tenendo conto che il rischio radiologico per il feto è molto basso in entrambi i casi e questi accertamenti sono considerati di prima scelta anche in gravidanza;²⁸⁻²⁹
 - l'ecocardiogramma può avere un ruolo nell'escludere la presenza di cardiopatia ed evidenziare l'eventuale sovraccarico destro.

CARDIOPATIA ISCHEMICA

La cardiopatia ischemica è al giorno d'oggi una frequente causa di morbidità e mortalità materna.⁵⁻¹⁸ La prevalenza di IMA è circa 6/100.000 parti, in molti casi dovuto ad aterosclerosi coronarica, ma in parte anche a dissezione coronarica: può essere presente con elevata frequenza prima e dopo il parto e sovente coinvolge più di un vaso.

Il rischio di IMA è aumentato con l'età, l'obesità, l'elevato numero di parti, il fumo di sigarette, il diabete, l'ipertensione cronica preesistente alla gravidanza, la familiarità.¹⁵

La presentazione clinica può non essere tipica, con nausea, epigastralgia e vomito, oltre che dolore toracico o epigastrico. Nelle donne che presentano fattori di rischio e che giungono all'attenzione per dolore toracico o sintomi correlati non bisogna attendere nell'attuare le necessarie indagini diagnostiche. La troponina può dare falsi positivi prima o dopo il parto e in presenza di preeclampsia, anche se i valori riscontrati sono meno elevati di quelli diagnostici per IMA o ischemia.

Il trattamento in emergenza con angioplastica coronarica con o senza posizionamento di stent a seconda della patologia coronarica riscontrata, deve essere prontamente attuato e la trombolisi ove necessaria può essere utilizzata con una bassa percentuale di complicanze (1%).

La chirurgia è invece gravata da alto rischio materno ed elevata mortalità fetale (30%) e va riservata a casi eccezionali.

DISSECAZIONE AORTICA

Il dolore toracico o a livello interscapolare può essere espressione della dissecazione aortica, che può complicare la gravidanza delle donne con ipertensione e/o delle pazienti affette da sindrome di Marfan. Tale grave complicanza può però anche colpire donne apparentemente sane in prossimità del parto o nell'immediato puerperio: sembra essere chiamata in causa un'alterazione della parete vascolare mediata dal progesterone, oltre a un fisiologico aumento del diametro della radice aortica di 2-3 mm.

Le donne affette da s. di Marfan devono monitorizzare attentamente il diametro aortico poiché la sua dilatazione è correlata direttamente a un aumento del rischio di dissecazione:¹⁷ con un diametro < 40 mm il rischio stimato è dell'1%, mentre con un diametro > 40 mm il rischio di rottura diventa del 10%.

È necessario mantenere uno stretto controllo dei valori pressori e a questo scopo vengono abitualmente utilizzati i beta-bloccanti. Il dolore toracico è di solito molto violento e resistente ai comuni antidolorifici: l'ecocardiogramma transesofageo, la TAC del torace ed eventualmente la RNM sono gli accertamenti da mettere in atto con tempestività.

CARDIOMIOPATIA PERIPARTUM

Si tratta di una cardiomiopatia idiopatica con insufficienza cardiaca secondaria alla disfunzione del ventricolo sinistro che può colpire le donne nell'ultimo trimestre di gravidanza o nei primi 5-6 mesi dopo il parto;³⁰ i sintomi sono quelli dello scompenso cardiaco con dispnea, edemi, tachicardia, tachipnea. L'ECG, l'ecocardiogramma, la misura del B-PN, la radiografia del torace aiuteranno nella diagnosi. Il trattamento immediato si avvale di diuretici, nitroderivati, beta-

bloccanti ed eparina, e la valutazione sull'espletamento del parto deve essere affrontata in team multidisciplinare, considerando l'epoca di gravidanza e le condizioni cliniche della donna e del feto.

Non raramente infatti la cardiomiopatia peripartum si associa alla **preeclampsia**, complicanze della gravidanza che com'è noto comporta una disfunzione placentare con alterazione del benessere fetale, oltre al caratteristico coinvolgimento materno, con ipertensione e proteinuria.

Gli ACE-inibitori, controindicati in gravidanza, troveranno indicazione dopo il parto.

La causa della cardiomiopatia peripartum è ancora sconosciuta anche se molte sono le ipotesi in studio^{30,31} la più recente delle quali prevede il coinvolgimento della prolattina, e l'ipotesi di utilizzo in terapia dei suoi inibitori.

La prognosi è correlata alla ripresa della funzione ventricolare dopo il parto: nell'80% dei casi il miglioramento è totale o parziale mentre nel restante 20% dei casi la mortalità è elevata in assenza di trapianto. Il rischio di ricorrenza in successive gravidanze è correlato al grado di insufficienza cardiaca: FE <25% alla diagnosi determina un rischio di recidiva nella successiva gravidanza del 20% anche in caso di ricupero pre-gravidico, mentre questo rischio sale al 40% se la funzione ventricolare sinistra è ancora alterata all'inizio della successiva gravidanza.

Bibliografia

1. Lupton M, Otehng-Ntim E, Ayida G et al.: Cardiac Disease in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:137-143.
2. Lewis G: The confidential enquiry into maternal and child health. Saving mother's lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer 2003-2005. The 7th report of the confidential enquiries into maternal deaths in the UK. London: CEMACH; 2007.
3. Silverside C K, Colman J M: Physiological Changes in pregnancy, in Oakley C, Warnes C.A (eds): *Heart Disease in Pregnancy*, 2nd Edition 2007. London: BMJ Books Blackwell Publishing.
4. Uebing A, Steer P, Yentis SM, Gatzoulis MA: Pregnancy and congenital heart disease. *BMJ* 2006; 332: 401-406.
5. R.Curry, L.Swan, P.J. Steer: Cardiac disease in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009; 21:508-513.
6. Presbitero P, Boccuzzi G.G., de Groot C. JM, Roos-Hesselink JW: *Pregnancy and Heart Disease in Textbook of Cardiovascular Medicine*, Second Edition 2009, Oxford University Press, The European Society of Cardiology: 607-624.
7. Steer PJ, Gatzoulis MA, Baker P (eds): *Heart Disease and Pregnancy- Study Group Statement* 1 June 2006, RCOG Press 2006.
8. Vasu S, Stergiopoulos K: Valvular: Heart Disease in Pregnancy. *Hellenic J Cardiol* 2009; 50: 498-510.
9. S.Thorne, A. MacGregor; C. Nelson-Piercy: Risks of contraception and pregnancy in heart disease. *Heart* 2006; 92: 1520-1525.
10. Siu S.C., Sermer M, Colman J.M et al.: Prospective multicenter study of Pregnancy Outcomes in women with Heart Disease. *Circulation* 2001;104:515-521.
11. Jastrow N, Meyer P, Khairy P et al.: Prediction of complications in pregnant women with cardiac disease referred to a tertiary center. *Int J Cardiol* (2010), doi:10.1016/j.ijcard.2010.05.045 [in press].
12. NICE Clinical Guideline 64. Prophylaxis against infective endocarditis; 2008. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG64NICEguidance.pdf>.
13. Wilson W, Taubert K, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis. Guidelines from the American Heart Association. A Guideline From the American heart association Rheumatic fever; endocarditis and Kawasaki disease Committee Council on Cardiovascular Disease in the Young and the council on Clinical Cardiology. Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007; 116:1736-1754.
14. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* (2009) 30, 2369-2413.
15. Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:171-180.
16. Smith RS, Young SJ, Greer IA: The parturient with coronary heart disease. *Int J Obstet Anesth* 2008; 17: 46-52.
17. CEG Head and S.Thorne: Congenital Heart disease in pregnancy. *Postgrad Med J* 2005;81:292-298.
18. Gelson E, Gatzoulis MA, Steer P, Johnson MR: Heart Disease: why is maternal mortality increasing? *BJOG* 2009; 116:609-611.
19. Siu SC, Colman JM, Sorensen S et al.: Adverse neonatal and cardiac outcome are more common in pregnant women with cardiac disease. *Circulation* 2002; 105:2178-2184.
20. Reimold S C and Rutheford J: Valvular heart disease in pregnancy. *NEJM* 2003; 349:52-9.
21. Silversides CK, Colman JM, Sermer M et al.: Cardiac Risk in pregnant women with rheumatic mitral stenosis. *Am J Cardiol* 2003; 91:1382-1385.
22. de Souza JAM, Martinez EE, Ambrose JA et al. Percutaneous balloon mitral valvuloplasty in comparison with open mitral valve commissurotomy for mitral stenosis during pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 900-903.
23. Elkayam U, Bitar F: Valvular Heart Disease and pregnancy part I: native valves. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:223-230.
24. Hung L, Rahimtoola SH: Prosthetic Heart Valves And Pregnancy. *Circulation* 2003; 107: 1240-1246.
25. Elkayam U: Pregnancy through a prosthetic heart valve. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1642-5.
26. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K et al.: ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:e1-e148.
27. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J et al.: Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the management of Valvular Heart Disease on The European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28:230-268.
28. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J: Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: American

- College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 844S–886S.
29. RCOG Green-Top Guideline n. 28: Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management. February 2007.
30. K. Sliwa, D. Hilfiker-Kleiner, M.C. Petrie et al.: Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. European Journal of Heart Failure (2010) 12, 767–778.
31. U. Elkayam, MW Akhter, H. Singh et al.: Pregnancy-associated Cardiomyopathy. Circulation 2005; 111:2050-2055.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Valentina Donvito
Servizio di Medicina Interna
Ospedale Sant'Anna
Corso Spezia 60
10126 Torino
Tel.: +39-0113135734
Fax: +39-0113134744
Cell.: +393388055447
E-mail: [valentinadonvito@oirmsantanna.
piemonte.it](mailto:valentinadonvito@oirmsantanna.piemonte.it)

L'ipertensione arteriosa resistente: un problema clinico attuale

Resistant arterial hypertension: a common clinical problem

*Vito Vulpis, **Caterina Rizzo

**Responsabile Struttura Semplice D.H., Ambulatorio Ipertensione Arteriosa, Medicina Interna Ospedaliera, Azienda Universitaria-Ospedaliera, Policlinico di Bari; **Intern. U.O Cardiologia Universitaria, Sezione di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Azienda Universitaria-Ospedaliera, Policlinico di Bari*

Abstract

Si definisce ipertensione resistente o refrattaria al trattamento quella condizione clinica in cui gli interventi non farmacologico e farmacologico, quest'ultimo basato sull'impiego di almeno tre farmaci antipertensivi (incluso un diuretico tiazidico) a dosaggio adeguato, non sono in grado di ridurre sufficientemente i valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica. In riferimento alla definizione, si stima che la prevalenza di ipertensione resistente sia elevata; infatti se si considerano i diversi grandi trial di intervento si evidenzia come un gran numero di pazienti (15-30%) ha ricevuto più di 3 farmaci e, pertanto, definito "resistente". In questa condizione occorre tener presente che in questi i pazienti si associa spesso un danno d'organo subclinico, vengono quindi stratificati in una condizione di rischio cardiovascolare aggiuntivo elevato. Le cause di ipertensione arteriosa resistente o apparentemente tale sono diverse; una causa frequente, più di quanto si possa pensare, è rappresentata dalla sindrome delle apnee ostruttive notturne dove l'ipossia e la stimolazione dei chemocettori così come la privazione del sonno giocano un ruolo fondamentale nell'aumento della pressione arteriosa. È indispensabile, inoltre, escludere la presenza di una forma secondaria di ipertensione come, per esempio, la presenza di una stenosi dell'arteria renale, di un iperaldosteronismo o di una nefropatia parenchimale. Per quanto riguarda la terapia farmacologica diversi studi hanno documentato che l'utilizzo di farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina (ACE-inibitori e sartani), in associazione con i Calcio-antagonisti e i diuretici tiazidici, permette di ottenere una riduzione significativa della pressione arteriosa e del rischio cardiovascolare, che in questi pazienti è elevato, con meccanismi che, almeno in parte, sono indipendenti dalla stessa riduzione della pressione arteriosa.

Parole chiave: ipertensione arteriosa resistente.

It has been observed that, despite combinations of three antihypertensive drugs (including a diuretic), blood pressure reduction is either insufficient or wholly lacking in 15-30% of all cases treated medicinally. The diagnosis of therapy resistance always demands the exclusion of the variety of causes of "pseudoresistance": secondary hypertension, sleep apnea, non-adherence to treatment, inadequate application of medication, false or inadequate medication, alcohol consumption, etc. Effective antihypertensive multiple drug combinations that as a rule lead to blood pressure normalization are available for the treatment of difficult to control hypertension. Only those drugs whose various pharmacological mechanisms of action complement one another should be combined. The most rational combinations are based on a RAAS blocker (ACE inhibitor or ARB) and a thiazide diuretic and a calcium antagonist with beta-blocker. Independently, it is generally accepted that earlier and more aggressive therapy in subjects with resistant arterial hypertension will result in a future decrease in cardiovascular morbidity and mortality worldwide.

Key words: resistant arterial hypertension.

INTRODUZIONE

Prima del 1997 la definizione di ipertensione arteriosa resistente era riferita ai pazienti con pressione arteriosa superiore a 140/90 mmHg (160/90 mmHg,

negli anziani), nonostante un'adeguata terapia farmacologica basata sull'uso di più farmaci.¹ Attualmente la definizione è stata rivista alla luce degli obiettivi farmacologici su cui sono stati basati numerosi studi clinici controllati e dalla consapevolezza che i pazienti

con ipertensione arteriosa resistente hanno un frequente danno d'organo preclinico e un rischio cardiovascolare a lungo termine più elevato.

DEFINIZIONE

Nelle Linee Guida Europee (ESH-ESC)² l'ipertensione arteriosa "resistente" o "refrattaria" al trattamento è definita come quella condizione in cui la pressione arteriosa non raggiunge i valori ottimali (<140/90 mmHg nella popolazione generale degli ipertesi; < 130/80 mmHg nei pazienti diabetici e nei pazienti con nefropatia proteinurica) nonostante una terapia farmacologica basata sull'uso di tre farmaci con differente meccanismo d'azione, tra cui un diuretico tiazidico, per un periodo adeguato (almeno 4-6 settimane). Tale definizione, simile a quella riportata nelle Linee Guida dell'AHA (American Heart Association),³ è molto arbitraria e spesso genera un po' di confusione quando viene utilizzata come sinonimo di ipertensione arteriosa "non controllata" dalla quale, però, deve essere ben separata. Infatti in molti pazienti il goal terapeutico può essere raggiunto anche dopo aver somministrato una combinazione razionale di più di tre o quattro farmaci mentre in altri la mancata risposta terapeutica potrebbe essere messa in relazione a una "inerzia terapeutica" e/o a una scarsa compliance del paziente stesso alla terapia.

PREVALENZA

Sebbene la prevalenza dell'ipertensione arteriosa "resistente" non è ben conosciuta, anche in virtù di inadeguati studi di popolazione e dei relativi studi prospettici, le evidenze di alcuni grandi trial come lo studio NHANES o il tanto discusso studio ALLHAT, dimostrano che è compresa tra il 15 e il 30% con una prevalenza maggiore nei soggetti anziani, diabetici e con una nefropatia preesistente.^{4,5} Questi dati suggeriscono come una percentuale significativamente elevata di pazienti seguiti dai medici di medicina generale o da specialisti potrebbe presentare una

ridotta risposta della pressione arteriosa, in particolare modo di quella sistolica, al trattamento farmacologico dopo almeno tre mesi di adeguata terapia e una valutazione ambulatorio della pressione arteriosa (ABPM).⁶

CAUSE

Diverse situazioni cliniche possono simulare una ipertensione arteriosa "resistente" ma non tutte causano una vera, insufficiente risposta al trattamento farmacologico ben condotto;^{6a} le più frequenti sono:

Iipertensione pseudoresistente

- scarsa aderenza al piano terapeutico;
- ipertensione arteriosa isolata (white-coat);
- inaccurata misurazione della pressione arteriosa (per esempio uso di bracciali inadeguati).

Incapacità di modificare lo stile di vita

- persistenza di sovrappeso corporeo/obesità;
- elevato consumo di alcool;
- eccessivo consumo di sale.

Abuso di assunzione di farmaci o sostanze che aumentano la pressione arteriosa

- liquirizia, ginseng;
- cocaina;
- antinfiammatori non steroidei (FANS) e/o corticosteroidi;
- sostanze ad azione simpaticomimetica (efedrina, pseudoefedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina).

Sindrome delle apnee notturne (OSAS)

IPERTENSIONE ARTERIOSA DA CAUSE SECONDARIE

Fra quelle elencate una causa che è più frequente di quanto si possa pensare è rappresentata dalla ipertensione pseudoresistente nella quale un ruolo impor-

tante anche da un punto di vista statistico è rappresentato dalla scarsa aderenza al piano terapeutico da parte dei pazienti che spesso non assumono i farmaci prescritti⁷ perché, probabilmente, poco coinvolti dai medici nella strategia terapeutica in quanto sottoposti a terapie farmacologiche non appropriate e/o inadeguate che fanno ritenere ai pazienti stessi inutili e, a volte inopportune, le terapie che stanno assumendo, con la conseguenziale e arbitraria sospensione della terapia prescritta.

Una causa di ipertensione arteriosa "resistente", poco considerata, è legata al metodo di misurazione della pressione arteriosa. Infatti la rilevazione pressoria eseguita in condizioni ambientali non ottimali, utilizzando apparecchiature non idonee, non validate o non calibrate e manicotti non sufficientemente adeguati alla circonferenza del braccio potrebbe indurre all'errore diagnostico e, quindi, alla prescrizione di farmaci inopportuni.⁸

Anche l'incapacità di modificare lo stile di vita (in particolare la sospensione dell'alcool) svolge un ruolo determinante nella scarsa risposta alla terapia farmacologica ed è stata ben documentata.⁹ Il consumo alimentare di sodio dovrebbe essere ridotto dal momento che l'effetto pressorio dell'eccesso di sodio e l'efficacia antipertensiva della restrizione sodica aumentano progressivamente con l'età. Tuttavia il paziente anziano può avere almeno due motivi che gli impediscono il raggiungimento di questo obiettivo: la sensibilità gustativa può essere ridotta, per cui possono ingerire più sodio per compensare; il consumo eccessivo di cibi preconfezionati, a elevato contenuto di sodio, invece dei cibi freschi con basso contenuto sodico.¹⁰

I pazienti con sovrappeso corporeo e obesità caratterizzati da un incremento del tessuto adiposo viscerale (obesità addominale) sono a elevato rischio di sviluppare una ipertensione arteriosa resistente alla pari della popolazione generale di obesi. Nella fisiopatologia di questo quadro di ipertensione resistente spicca il ruolo svolto dal sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) e dal sistema del peptide natriuretico cardiaco (CNPS) che giocano un importante ruolo nella regolazione del bilancio sodio-potassio, del volume ematico

circolante e della pressione arteriosa nonché sul rimodellamento cardiovascolare. Nei pazienti obesi il RAAS è disregolato, con livelli di attività reninica plasmatica e/o di aldosterone inappropriatamente normali o spesso aumentati, l'elevato intake di sodio di questi pazienti contribuisce a generare una "resistenza" alla risposta ai farmaci. Inoltre negli stessi pazienti è stato dimostrato un basso livello circolante del CNPS e una ridotta attività dello stesso. Come è ben noto questo peptide, in condizioni normali induce natriuresi, con conseguente riduzione del volume ematico circolante e della pressione arteriosa.¹¹⁻¹² Infine occorre sottolineare come negli obesi vi sia una eccessiva attivazione del sistema nervoso simpatico e una sindrome delle apnee notturne (OSAS).

L'assunzione di alcune sostanze esogene che creano un meccanismo antagonista sono in grado di aumentare la pressione arteriosa, peggiorare una ipertensione arteriosa preesistente e ridurre gli effetti terapeutici dei farmaci antiipertensivi. Questi composti possono essere illegali (cocaina e preparati a base di amfetamina), disponibili come integratori dietetici leciti, come farmaci da banco o, a volte, prescritti dai medici. L'uso di queste sostanze è attualmente in aumento soprattutto sottoforma di presidi terapeutici a base di erbe, di terapie per la perdita di peso, di steroidi anabolizzanti per il body building e di farmaci antinfiammatori non steroidei assunti senza prescrizione.¹³⁻¹⁵

La liquirizia naturale, che si trova in alcuni prodotti di erboristeria e nel tabacco da masticare, possiede proprietà mineralcorticoidi, in virtù dell'azione dell'acido glicirizzinico in essa contenuto, che determinano un quadro clinico simile a quello dell'iperaldosteronismo primitivo con ipertensione arteriosa severa e grave ipopotassiemia.

I farmaci antinfiammatori non steroidei compresi gli inibitori della cicloossigenasi-2 (COX-2), modificano l'escrezione di sodio e causano ritenzione idrica con conseguente aumento del volume circolante; inoltre hanno un effetto antagonista delle prostaglandine ad azione vasodilatante renale locale da cui dipendono anche gli effetti positivi dei farmaci ACE-inibitori, diuretici dell'ansa e di altri farmaci (eccetto i calcio-antagonisti).¹⁶

La sindrome delle apnee notturne rappresenta la più recente aggiunta alle cause di ipertensione arteriosa resistente e di alcune malattie cardiovascolari.¹⁷ È verosimile che ciò dipenda dagli effetti, a lungo termine, dell'ipossia e della stimolazione dei chemocettori, così come della deprivazione del sonno, che determinano una iperattivazione del sistema nervoso simpatico. È stata inoltre ipotizzata una relazione tra apnea notturna ed eccesso di aldosterone, confermata dall'utilizzo di antagonisti dell'aldosterone con risposta positiva nell'ipertensione arteriosa resistente.¹¹

La terapia notturna con ventilazione polmonare a pressione positiva può ridurre la pressione arteriosa, sia diurna che notturna, anche se, in assenza di dati derivanti da studi prospettici controllati sull'ipertensione arteriosa resistente, tale intervento non può essere considerato realmente efficace.¹⁸ Tra le cause di ipertensione arteriosa resistente sono da annoverare quelle legate a specifici disturbi vascolari e/o endocrini che colpiscono uno o più organi; risolvibili in maniera invasiva, se non individuate in maniera tempestiva, rendono inefficace la terapia farmacologica sino ad allora assunta.

Fra le cause più comuni vanno segnalate: 1) la nefropatia parenchimale; 2) le patologie vascolari renali; 3) le malattie della tiroide; 4) l'eccesso di mineralcorticoidi; 5) l'eccesso di glucocorticoidi; 6) il feocromocitoma; 7) la coartazione dell'aorta. Fra le cause più rare vanno considerate da un punto di vista pratico: a) ipercalcemia o iperparatiroidismo; b) tumori del sistema nervoso centrale; c) disriflessia autonomia associata a lesioni del midollo spinale; d) insufficienza del baro riflesso; e) porfiria; f) carcinoide; g) acromegalia; h) ansia e condizioni psicogene.

La prevalenza dell'ipertensione arteriosa resistente cresce nelle coorti dei soggetti più anziani dove la malattia aterosclerotica può determinare una stenosi di una o entrambe le arterie renali con conseguente ipertensione renovascolare in cui la pressione arteriosa, precedentemente controllata dalla terapia diventa improvvisamente resistente; tale quadro è molto più probabile se nello stesso paziente sono concomitanti l'abitudine al fumo e la presenza di una arteriopatia obliterante in altri distretti.

La diagnosi di ipertensione renovascolare (IRV) richiede, però, la dimostrazione dell'esistenza di una stenosi dell'arteria renale (SAR) aterosclerotica o fibromuscolare (FM) e della normalizzazione, o almeno riduzione, della pressione arteriosa una volta che la SAR sia stata eliminata.

La necessità di stabilire un rapporto causa/effetto tra SAR e ipertensione deriva dal fatto che il riscontro autoptico di SAR non è raro anche in soggetti normotesi e che in alcuni pazienti ipertesi la correzione della SAR rimane senza effetto sulla pressione arteriosa.

La spiegazione di solito fornita per queste osservazioni, apparentemente in contrasto con la logica che vuole sempre la SAR responsabile dello stato ipertensivo, è che nel primo caso il restringimento del vaso non è tale da ridurre in misura critica il flusso ematico renale, mentre nel secondo è l'ipertensione a essere causa della SAR senza che questa contribuisca necessariamente al suo mantenimento.

Queste premesse fisiopatologiche aiutano a comprendere perché i test intesi a dimostrare la presenza anatomica della SAR, debbano essere di tipo morfofunzionale (scintigrafia renale con captopril, ecocolor doppler, angio-RM con gadolinio) al fine di individuare, con elevata sensibilità, quei pazienti in cui la lesione del vaso è veramente la causa dello stato ipertensivo e nei quali è conveniente procedere alla rimozione della stenosi (PTCA o rivascolarizzazione chirurgica).¹⁹

Molti studi epidemiologici, anche recenti, indicano nell'iperaldosteronismo primitivo una causa di ipertensione arteriosa resistente, più frequente di quanto finora ipotizzato;²⁰ questo perché sino a qualche anno fa i pazienti con resistenza alla terapia farmacologica venivano indagati per un iperaldosteronismo solo se presentavano ipokaliemia significativa. Attualmente, l'estensione dello screening a tutti i pazienti con ipertensione arteriosa ha evidenziato una prevalenza di iperaldosteronismo primitivo intorno al 20%.

Questa elevata prevalenza porta alla conclusione che di fronte a un quadro clinico di "vera" ipertensione arteriosa resistente, associata a eventi clinici e/o a evidenti danni cardiovascolari, sviluppatasi precocemente, occorrerà sempre ricercare un iperaldosteroni-

smo primitivo in virtù, anche del documentato fenomeno dell'"escape" dell'aldosterone, che si osserva anche in pazienti sottoposti a trattamento con ACE-inibitori e/o sartani, che contribuisce a mantenere elevati i valori pressori.²¹

In definitiva, di fronte a un quadro di ipertensione arteriosa resistente da probabile causa secondaria deve sempre essere effettuata una attenta analisi di cause anche meno importanti da un punto di vista statistico ma sicuramente meritorie da un punto di vista clinico che comprendano patologie importanti quali la sindrome di Cushing, il feocromocitoma, l'ipo-ipertiroidismo primitivo e la nefropatia parenchimale, con quadro di insufficienza renale, associati ad aterosclerosi diffusa e ipervolemia.

APPROCCIO DIAGNOSTICO

In caso di sospetta ipertensione arteriosa resistente al trattamento farmacologico si dovrebbe innanzitutto procedere con un'accurata anamnesi e, successivamente, attraverso un attento esame obiettivo, escludere i segni di una sospetta ipertensione arteriosa secondaria che dovrà essere successivamente confermata o meno dal ricorso a indagini strumentali appropriate e specifiche.

Nell'approccio diagnostico un ruolo importante lo svolge anche il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa (ABPM) che permette di precisare meglio l'entità dello stato ipertensivo e le caratteristiche del profilo pressorio (dipper/non dipper) che, come è noto, sono strettamente correlate con la presenza di un danno d'organo clinico o subclinico sempre presente in caso di vera ipertensione arteriosa "resistente".

Non meno importante è la necessità di testare la compliance del paziente non solo all'assunzione della terapia farmacologica ma, soprattutto, alla disponibilità a modificare alcuni stili di vita e alla rinuncia ad alcune abitudini voluttuarie come, per esempio, l'assunzione eccessiva di alcool o lo smisurato uso di tabacco. La mancata adesione del paziente al piano terapeutico prescritto viene classificata come resistente

al trattamento, in quanto è difficile da riconoscere ed escludere in maniera oggettiva, e rappresenta un importante fattore di rischio per eventi cardiovascolari severi.

TERAPIA

L'accurata ricerca delle cause e l'utilizzo di una terapia antipertensiva adeguata quasi sempre riescono a correggere la condizione di ipertensione arteriosa resistente.²² La necessità del ricorso all'uso di almeno tre farmaci antipertensivi per raggiungere il goal terapeutico è una realtà che caratterizza circa la metà dei pazienti ipertesi come, peraltro, dimostrato da numerosi trial clinici terapeutici.²³

Dai dati di questi ultimi si evince la dimostrata efficacia e il relativo beneficio degli ACE-inibitori e dei sartani che si sono osservati in diverse popolazioni di ipertesi in cui questi farmaci venivano associati a posologie adeguate di diuretici, per lo più tiazidici, e ai calcio-antagonisti diidropiridinici. L'utilità di dosi adeguate di un diuretico è necessaria laddove ipotizzabile un aumento del volume plasmatico (nefropatia parenchimale cronica) e il ricorso all'utilizzo di basse dosi di antagonisti recettoriali dell'aldosterone (spironolattone) è suggerito da un recente studio osservazionale, in cui si dimostra una significativa riduzione dei valori pressori in caso di ipertensione arteriosa resistente, ad avvalorare l'ipotesi di forme subdole di iperaldosteronismo curabili con la terapia medica; altri autori sono giunti allo stesso risultato quando alla terapia tradizionale avevano aggiunto amiloride.

La terapia multifarmacologica combinata è necessaria per raggiungere gli obiettivi pressori, soprattutto nei pazienti con ipertensione resistente che sono, come già segnalato precedentemente, soggetti a elevato rischio cardiovascolare in cui spesso concomitano altre patologie quali il diabete mellito e la disfunzione renale. La terapia farmacologica con più molecole si deve basare su meccanismi d'azione differenti ma sinergici che possano contestualmente agire sulla volemia (diuretici e antagonisti dell'aldosterone), sulla frequenza cardiaca (beta-bloccanti, verapamil e diltiazem).

zem) e sulle resistenze vascolari periferiche (antagonisti del sistema renina-angiotensina, come gli ACE-inibitori, i sartani e il più recente aliskiren, i calcio-antagonisti diidropiridinici e gli alfa-bloccanti).

Gli antagonisti recettoriali dell'endotelina rappresentano una classe di farmaci di crescente interesse poiché una molecola di questa classe di farmaci, il darusentan, che blocca selettivamente i recettori ETa, è stata recentemente testata in pazienti definiti resistenti. L'aggiunta di questo farmaco, al trattamento farmacologico in atto, riduceva significativamente la PA clinica nelle 24 ore facendo aumentare in maniera significativa il numero dei pazienti responder rispetto al gruppo placebo.²⁴

In alcuni casi molto complessi di ipertensione arteriosa resistente è possibile anche provare a utilizzare associazioni di farmaci non usuali; la combinazione di due calcio-antagonisti (una fenil-alchilamina e una diidropiridina), di un ACE-inibitore con un sartano e/o aliskiren e la doppia terapia diuretica (tiazidico o diuretico dell'ansa e spironolattone) potrebbero essere utili al raggiungimento dell'obiettivo pressorio.

Infine tra i farmaci da utilizzare in casi ancora resistenti dopo una associazione tra i farmaci succitati, dobbiamo considerare la clonidina e i vasodilatatori diretti come l'idralazina e il minoxidil (attualmente quasi abbandonati nell'uso corrente); se persiste un quadro di ipertensione arteriosa resistente diventerà opportuno inviare il paziente presso un centro specializzato per l'ipertensione arteriosa al fine di escludere la presenza di un'ipertensione arteriosa secondaria misconosciuta.

In alcune di queste strutture, inoltre, su alcuni pazienti non responder al massimo trattamento farmacologico, si fa ricorso a nuovi interventi terapeutici, non farmacologici, invasivi, in aggiunta al trattamento farmacologico in atto. Fra queste tecniche quella che più sta destando attenzione è la stimolazione elettrica dei barocettori carotidei.²⁵⁻²⁶ Dai pochi dati presenti in letteratura si evince che la stimolazione elettrica barocettoriale carotidea, nell'ipertensione arteriosa resistente, è capace di ridurre la pressione arteriosa in maniera sostanziale, attraverso una riduzione dell'attività nervosa simpatica centrale, per un intervallo di

tempo, però, non ben precisato; studi randomizzati su larga scala sono necessari per validare tale approccio terapeutico.

Altra tecnica in via di validazione è rappresentata dalla denervazione simpatica renale con catetere, i risultati relativi a un piccolo gruppo di pazienti con ipertensione arteriosa resistente trattati con questa tecnica e pubblicati da Krum e collaboratori²⁷ evidenziano una riduzione media della pressione arteriosa, in maniera significativa, dopo circa 1 mese e che rimane tale a circa 12 mesi.

CONCLUSIONI

Molte sono, a oggi, le questioni aperte per le future ricerche nell'ambito dell'ipertensione arteriosa resistente: la resistenza è determinata soprattutto da fattori legati al medico (medico restio a intensificare il regime terapeutico in presenza di pressione arteriosa elevata) o al paziente? Qual è la reale percentuale di pazienti ipertesi trattati farmacologicamente ma non ben controllati dalla terapia? Qual è la terapia farmacologica adeguata da prescrivere in casi di ipertensione arteriosa sistolica isolata non responder alla terapia tradizionale? Quali valutazioni sono opportune da un punto di vista costo-efficacia per poter individuare un'ipertensione arteriosa secondaria? I nuovi farmaci, le nuove combinazioni e le nuove tecniche terapeutiche invasive sono in grado di portare a risultati più favorevoli nel trattamento dell'ipertensione arteriosa resistente?

Alcune risposte a queste domande sono ben evidenziate nello studio di Mazzaglia e collaboratori⁷ nel quale si sottolinea l'elevata percentuale di pazienti che interrompono o discontinuano la terapia prescritta loro dal medico così come resta significativamente elevato il numero di pazienti a cui il medico modifica il piano terapeutico dopo brevi periodi di osservazione, perché ritenuti non responder.

Studi in corso, non ancora pubblicati, dovranno fornire evidenze scientifiche su eventuali nuovi schemi terapeutici che, al di là della capacità di ridurre significativamente i valori pressori, siano capaci realmente

di ridurre il rischio cardiovascolare di pazienti affetti da ipertensione arteriosa resistente e migliorare, quindi, la loro prognosi.

Bibliografia

- Setaro JF, Black HR: Refractory hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:543-547.
- 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). *Journal of Hypertension* 2007;25:1105-1187.
- Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, et al. American Heart Association Professional Education Committee. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008;117(25):e510-e526.
- Peralta CA, Hicks LS, Chertow GM, Ayanian JZ, Vittinghoff E, Lin F, Shlipak MG. Control of hypertension in adults with chronic kidney disease in the United States. *Hypertension* 2005;45:1119-1124.
- The ALLHAT Officers and 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.
- Mezzetti A, Pierdomenico SD, Costantini F, Romano F, Bucci A, Di Gioacchino M, Cuccurullo F, White-coat RH. *Am J Hypertens* 1997;10(11):1302-1307.
- Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension. An overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1749-1757.
- Mazzaglia G, Mantovani LG, Sturkenboom MCJM, Filippi A, Trifirò G, Cricelli C, Brignoli O, and Caputi AP. Patterns of persistence with antihypertensive medication in newly diagnosed hypertensive patients in Italy: a retrospective cohort study in primary care. *J of Hypertension* 2005;23(11):2093-2100.
- Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Rocella EJ. Recommendations of blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1: blood pressure measurement in humans. A Statement for Professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation* 2005;111:697-716.
- Garg JP, Elliott WJ, Folker A, et al. Resistant hypertension revisited: A comparison of two university-based cohorts. *Am. J. Hypertens* 2005;18:619-626.
- Geleijnse JM, Witteman JC, Bak AA, et al. Reduction in blood pressure with a low sodium, high potassium, high magnesium salt in older subjects with mild to moderate hypertension. *BMJ* 1994;309:436-440.
- Goodfriend TL, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea and aldosterone: Theory and therapy. *Hypertension* 2004;43:518-524.
- Sarzani R, Salvi F, Dessì-Fulgheri P, Rappelli A. Renin-angiotensin system, natriuretic peptides. Obesity, metabolic syndrome, and hypertension: an integrated view in humans. *J Hypertension* 2008;26:831-843.
- Ferdinand KC. Substance abuse and hypertension. *J. Clin Hypertens (Greenwich)* 2000;2:37-40.
- Haller CA, Benowitz NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med* 2000;343:1833-1838.
- Valli G, Giardina EGV. Benefits, adverse effects and drug interactions of herbal remedies with cardiovascular effects. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1083-1095.
- Cho J, Cooke CE, Proveaux W. A retrospective review of the effect of COX-2 inhibitors on blood pressure change. *Am J Ther* 2003;10:311-317.
- Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271-2277.
- Dhillon S, Chung SA, Fargher T, et al. Sleep apnea, hypertension and the effects of continuous positive airway pressure. *Am J Hypertens* 2005;18:594-600.
- Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001;344:431-442.
- Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2293-2300.
- Fogari R. Ipertensione arteriosa non controllata ed escare dell'aldosterone. *Ipertensione e Prevenzione Cardiovascolare* 2010;17(2):1-4.
- Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension. An overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1749-1757.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure dependent. *J Hypertens* 2007;25:951-958.
- Weber MA, Black H, Bakris G, Krum H, Linas S, Weiss R, Linseman JV, Wiens BL, Warren MS, Lindholm LH. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374:1423-1431.
- Uppuluri SC, Storozynsky E, Bisognano D. Baroreflex device therapy in the treatment of Hypertension. *Current Hypertension Report* 2009;11:69-75.
- Mancia G. *Hypertension* 2010;55:607-609.
- Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S, Abraham WT, Esler M. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373(9671):1275-1281.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Vito Vulpis
Via A. Furietti 5
70010 Valenzano (BA)
Tel.: +393391869545
E-mail: vito.vulpis@virgilio.it

La prevalenza dell'anemia nei pazienti con scompenso cardiaco

The prevalence of anemia in patients with heart failure

D. Buccheri, C. La Greca, P. Carità, R. Russo,
P. Assennato, S. Novo.

Azienda Ospedaliera Policlinico Universitario "P. Giaccone"
Palermo

Abstract

L'organizzazione mondiale della sanità (OMS) definisce l'anemia per valori di emoglobina (Hb) < 13,0 g/dl nell'uomo e < 12,0 g/dl nella donna. Partendo da questi parametri si è riscontrato, in diversi studi clinici di pazienti affetti da insufficienza cardiaca, che la prevalenza dell'anemia tra questi varia a seconda delle casistiche dal 15% al 61% per gli uomini e dal 14% al 70% per le donne. Di grande impatto è la constatazione di come la presenza dell'anemia in comorbidità con lo scompenso cardiaco è correlata con l'età avanzata (anzianità), con il diabete mellito di tipo 2 (DM), con l'insufficienza renale cronica (CKD: Chronic Kidney Disease degli anglosassoni), con una classe funzionale NYHA maggiore (e quindi peggiore), con una minore capacità di esercizio fisico, con un peggioramento della qualità di vita (quality of life), con la presenza di edema più rilevante, con la riduzione della pressione arteriosa, con un maggiore uso di diuretici. In più si è registrato l'incremento dei livelli di neuroormoni, di citochine pro-infiammatorie e della proteina C-reattiva (CRP).

Parole chiave: anemia, scompenso cardiaco, insufficienza cardiaca, insufficienza renale cronica, diabete mellito.

The World Health Organization (WHO) defines anemia for hemoglobin (Hb) < 13,0 g/dL in men and < 12,0 g/dL in women. Based on these parameters was found in several clinical studies of patients with heart failure, the prevalence of anemia among these varies depending on the series from 15% to 61% for men and from 14% to 70% for women. Of great impact is the observation that the presence of comorbidity with anemia in heart failure is correlated with advanced age (seniority), with type 2 diabetes mellitus (DM) with chronic renal failure (CKD: Chronic Kidney Disease), with a higher NYHA functional class (and worst), with a lower exercise capacity, with a deteriorating quality of life (Quality of Life), with the presence of edema, more importantly, by reducing blood pressure, with increased use of diuretics, and in addition there was an increase in levels of neurohormones, the pro-inflammatory cytokines, and C-reactive protein (CRP).

Key words: anemia, heart failure, chronic kidney disease, diabetes mellitus.

L'organizzazione mondiale della sanità (OMS) definisce l'anemia per valori di emoglobina (Hb) < 13,0 g/dl nell'uomo e < 12,0 g/dl nella donna. Partendo da questi parametri si è riscontrato, in diversi studi clinici e in numerosi registri di pazienti affetti da insufficienza cardiaca, che la prevalenza dell'anemia tra i pazienti ricoverati in ospedale con diagnosi di scompenso cardiaco varia a seconda delle casistiche dal 15%¹⁶ al 61%.¹⁷ In base a questo si può dedurre che non soltanto la correlazione tra scompenso cardiaco e anemia è visibile ma anche che il fenomeno riguarda una percentuale assolutamente considerevole di pazienti. A

porre ulteriore enfasi sul suddetto fenomeno è intervenuta l'insorgenza di un numero piuttosto rilevante di nuovi casi di anemia nel corso di un anno di osservazione in pazienti affetti da insufficienza cardiaca, questo stesso risultato è stato evidenziato da diversi importanti studi clinici^{7,8,15}. Per l'appunto, in merito alle nuove insorgenze di anemia in corso di importanti studi, è risultato affetto da anemia un numero consistente di pazienti con scompenso cardiaco in origine, quantificabili con il 9,6% dello studio SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction),¹ il 16,9% di Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial),² e il 14,2% di COMET

Tabella 1. Anemia in pazienti ambulatoriali con scompenso cardiaco: prevalenza e impatto sulla prognosi.

Autore e anno di pubblicazione	N. pazienti	Età anni	Definizione di anemia	Prevalenza dell'anemia (%)	Stima del rischio di mortalità associato con l'anemia ¹	Durata follow-up
Silverberg, 2000	142	70	Hb < 12 g/dl	55,6	ND	ND
Tanner, 2002	193	54	Hb < 12 g/dl	15	ND	ND
Kalra, 2003	93	61	Hb < 13 g/dl	39	ND	ND
Brucks, 2004	137	66	OMS	Sc. diastolico: 45 Sc. sistolico: 42	HR 2,0; P < 0,05	330 gg
Ezekowitz, 2005	791	69	OMS	39	1,76 (1,2-2,7); P = 0,009 M 1,20 (0,7-2,1); P = 0,62 F	5 anni
Maggioni, 2005	2411	ND	M: Hb < 12g/dl F: Hb < 11 g/dl	15,6	HR 1,54 (1,20-1,97)	1 anno
Colin-ramirez, 2006	132	63	OMS	Sc. diastolico: 24,1 Sc. sistolico: 29,5	ND	ND
Go, 2006	59,772	72	OMS	42,6	Confrontato con valori Hb compresi tra 13-13,9 g/dl Hb 12-12,9: HR 1,18 (1-1,38) Hb 11-11,9: HR 1,53 (1,3-1,81)	2,1 anni
De Silva, 2006	955	ND	OMS	32	RR 2,04 (1,52-2,75); P < 0,0001	531 gg
Westenbrink, 2007	97	ND	OMS	20	ND	ND
Inglis, 2007	163	48	OMS	13,5	ND	ND

Legenda: ¹ intervallo di confidenza al 95%, si riporta l'Hazard Ratio ove disponibile.

Abbreviazioni: M = maschi; F = femmine; Sc = scompenso cardiaco; Hb = emoglobina; HR = Hazard Ratio; ND = non disponibile; RR = rischio relativo; OMS = Organizzazione Mondiale della Sanità, i cui criteri per la diagnosi di anemia corrispondono a valori di Hb < 13 g/dl nei maschi; Hb < 12 g/dl nelle femmine.

(Carvedilol Or Metoprolol European Trial).³ Degno di nota, oltretutto, il dato che indica la sostanziale omogeneità di prevalenza dell'anemia tra i pazienti con funzione ventricolare sinistra ridotta e quelli con funzione ventricolare sinistra conservata.⁴⁻⁸ Inoltre, in uno studio di comunità svolto nel 2003, su un consistente campione di pazienti affetti da insufficienza cardiaca, il 58% di essi ha presentato l'anemia delle malattie croniche, diagnosticata sulla base dei criteri contemplati nella Classificazione Internazionale delle Malattie (IX edizione).⁸ In aggiunta a questo, la presenza di anemia in comorbidità con lo scompenso cardiaco è stata correlata con l'età avanzata (anzianità), con il diabete mellito di tipo 2, con l'insufficienza renale cronica (CKD: Chronic Kidney Disease degli anglosassoni), con una classe funzionale NYHA^a maggiore (e quindi peggiore), con una minore capacità di eser-

cizio fisico, con un peggioramento della qualità di vita (quality of life), con la presenza di edema più rilevante, con la riduzione della pressione arteriosa, con un maggiore uso di diuretici, e in più si è registrato l'incremento dei livelli di neuroormoni, di citochine pro-infiammatorie, e della proteina C-reattiva (CRP).^{2,9-13} È importante notare che l'emoglobina (Hb) ha una debole relazione inversa con la frazione di eiezione (EF)^{2,7} e che un aumento nel corso del tempo di emoglobina è associato con una riduzione della frazione di eiezione^{2,14} **e non con il suo incremento**. Silverberg e collaboratori furono i primi a riferire, nel 2000, sugli effetti clinici della eritropoietina nel trattamento di una popolazione di pazienti con scompenso cardiaco cronico in cui la prevalenza della anemia risultò essere del 55,6%.¹⁵ Questa pionieristica pubblicazione ha dato vita a uno straordinario interesse a livello mondiale

^aLa classificazione NYHA (New York Heart Association) viene utilizzata per la valutazione prognostica e funzionale dei pazienti con insufficienza cardiaca dei quali fornisce un indice

di severità clinica della malattia e inoltre tramite essa si può valutare l'efficacia, sempre dal punto di vista clinico, della terapia istituita.

Tabella 2. Anemia in pazienti con scompenso cardiaco ospedalizzati o in attesa di trapianto: prevalenza e impatto sulla prognosi.

Autore e anno di pubblicazione	N. pazienti	Età anni	Definizione di anemia	Prevalenza dell'anemia (%)	Stima del rischio di mortalità associato con l'anemia ¹	Durata follow-up
Cromie, 2002	269	ND	Hb ≤ 11 g/dl	14,4	ND	ND
McClellan, 2002	665	ND	Hct < 36%	47	RR 1,25 (1,02-1,54); P = 0,03	1 anno
Horwich, 2002	1061	52	Hb < 12,3 g/dl	25,6	RR 1,49 (1,24-1,99); P < 0,0001	1 anno
Szachniewicz, 2003	176	63	Hb ≤ 12 g/dl	10	HR 2,61 (1,05-6,47); P = 0,04	529 gg
Androne, 2003	196	F:51; M:52	M: Hct < 41% F: Hct < 38%	61	RR 1,59 (1,15-2,20); P = 0,0001	417 gg
Ezekowitz, 2003	12.065	77	Codici ICD-9	17	HR 1,34 (1,24-1,46)	573 gg
Kosiborod, 2003	2281	79	Hct < 37%	48	HR 1,25 (1,01-1,54); P = 0,04	1 anno
Nordyke, 2004	8569	74	Hb < 12 g/dl	40,2	RR 1,34 (1,15-1,57); P = 0,002	PO
Wexler, 2004	338	76	Hb ≤ 12 g/dl	52,4	ND	ND
Kosiborod, 2005	50.405	79	ND	ND	Hb non associata con la mortalità a 1 anno dopo la regolazione	1 anno
Cerase, 2005	980	53	Hb < 12 g/dl	19	RR 1,46 (1,18-1,81); P = 0,0009	3 anni
Gardner, 2005	182	51	OMS	20,8	ND	554 gg
Maraldi, 2006	567	78	OMS	45	HR 1,15 (0,69-1,91)	10,1 m
Newton, 2006	528	70	OMS	F: 43; M:39	HR 1,42 (1,09-1,84); P = 0,01	1257 gg
Sanchez-Torrijos, 2006	242	72	Hb < 12 g/dl	32,6	HR 1,85 (1,12-3,07); P = 0,017	26,4 m
Grigorian Shamagian, 2006	210	73	OMS	46	HR 2,65 (1,31-5,36); P = 0,007	1,5 anni
Berry, 2006	528	72	M:Hb < 13g/dl; F:Hb < 11,5g/dl	M:51; F:38	HR 1,67 (1,24-2,23); P = 0,001	814 gg
Varadarajan, 2006	2246	ND	Hb < 12 g/dl	ND	HR 1,24 (1,02-1,51); P = 0,03 per diminuzione di 1g/dl Hb	5 anni
Silva, 2007	174	63	Hb < 12 g/dl	45	RR 1,60 (0,66-3,87); P = 0,29	6 m
Baggish, 2007	690	74	OMS	44	OR 1,72 (1,05-2,8); P = 0,032	60 gg

Legenda: ¹ intervallo di confidenza al 95%, si riporta l'Hazard Ratio ove disponibile.

Abbreviazioni: pz = pazienti; M = maschi; F = femmine; gg = giorni; m = mesi; Hb = Emoglobina; HR = Hazard Ratio; ND = non disponibile; RR = rischio relativo; OMS = Organizzazione Mondiale della Sanità, i cui criteri per la diagnosi di anemia corrispondono a valori di Hb < 13 g/dl nei maschi; Hb < 12 g/dl nelle femmine; OR = Odds Ratio; ICD-9 = Classificazione Internazionale delle Malattie-9; Hct = ematocrito; PO = permanenza in ospedale.

per la comprensione dell'anemia in corso di scompenso cardiaco e inoltre ha posto le basi circa le probabili implicazioni benefiche scaturite dal trattamento dell'anemia accorsa in associazione con lo scompenso cardiaco. Per cogliere la portata del fenomeno, basti pensare che effettuando su PubMed una ricerca in proposito all'anemia nello scompenso cardiaco si troveranno 157 articoli pubblicati dal 2000 in poi, contro i soli 24 resi noti tra gli anni che vanno dal 1954 al 1999. Dopo la pubblicazione di Silverberg e collaboratori numerosi autori pubblicarono delle trattazioni relativamente alla prevalenza dell'anemia in seno alla popolazione di soggetti con insufficienza cardiaca (di cui si riporta nelle Tabelle 1, 2, 3 una breve analisi dei vari studi in materia e delle loro conclusioni).

Si rilevano chiaramente le incongruenze tra i diversi studi a proposito della percentuale di prevalenza dell'anemia durante insufficienza cardiaca ma, come può essere prevedibile, queste discrasie sono per lo più il frutto del diverso parametro scelto per definire la diagnosi di anemia e delle differenti caratteristiche cliniche dei pazienti in osservazione. A fare chiarezza, come detto prima, è intervenuta l'OMS che ha posto le indicazioni per la diagnosi di anemia a una concentrazione di emoglobina < 13 g/dl nell'uomo e < 12 g/dl nella donna. Malgrado la presenza di un valore universale che identifichi una soglia ben precisa per porre diagnosi di anemia potrebbe facilitare la comparazione tra le diverse casistiche. Purtroppo non tutti gli autori sono d'accordo circa la validità del parame-

Tabella 3. Anemia in pazienti con scompenso cardiaco sotto osservazione in studi clinici: prevalenza e impatto sulla prognosi.

Autore e anno di pubblicazione	N. pazienti	Età anni	Definizione di anemia	Prevalenza dell'anemia (%)	Stima del rischio di mortalità associato con l'anemia ¹	Durata follow-up
Al-Ahmad, 2001	6563	60	Hct < 35%	4	HR 1,027 (1,016-1,040) per la diminuzione di una unità di Hct	33,4 m
Mozaffarian, 2003	1130	65	Hct < 37,6%	20	HR 1,52 (1,11-2,10)	15 m
Felker, 2003	949	ND	OMS	49	RR 1,38 (0,83-2,3); P = 0,21 comparata con un gruppo di controllo con Hb > 13,9g/dl	60 gg
Kalra, 2003	552	76	ND	ND	HR 0,98 (0,92-1,04); P = 0,54 per incremento di 1g/dl di Hb	3 anni
Sharma, 2004	3044	72	Hb < 12 g/dl	16,9	RR 1,24 (1,01-1,52); P = 0,04	551 gg
Anand, 2004	912	62	Hb < 12g/dl	12	RR 1,78 (1,27-2,50); P = 0,001	12,7 m
Anand, 2005	5002	ND	OMS	23	HR 1,21; P = 0,02	ND
Maggioni, 2005	5010	ND	M:Hb < 12g/dl; F:Hb < 11g/dl	9,9	HR 1,26 (1,04-1,52)	22 m
Ishani, 2005	6436	60	OMS	18,4	HR 1,44 (1,27-1,64)	ND
O'Meara, 2006	2653	ND	OMS	27 FEVS > 40%; 25 FEVS < 40%	RR 1,93 (1,43-2,62); P < 0,0001	1000 pz-anno
Komajda, 2006	3029	ND	OMS	15,9	RR 1,47 (1,27-1,71); P < 0,0001	58 m
Valeur, 2006	1731	ND	OMS	25	HR 1,21 (1,06-1,37)	10 anni

Legenda: ¹intervallo di confidenza al 95%, si riporta l'Hazard Ratio ove disponibile.

Abbreviazioni: pz = pazienti; M = maschi; F = femmine; gg = giorni; m = mesi; Hb = Emoglobina; HR = Hazard Ratio; ND = non disponibile; RR = rischio relativo; OMS = Organizzazione Mondiale della Sanità, i cui criteri per la diagnosi di anemia corrispondono a valori di Hb < 13 g/dl nei maschi; Hb < 12 g/dl nelle femmine; Hct = Ematocrito; FEVS = Frazione di Eiezione Ventricolo Sinistro.

tro indicato dall'OMS. Come già annunciato, le Tabelle 1, 2 e 3 riassumono alcuni significativi e recenti dati di letteratura riferiti alla prevalenza dell'anemia, questi sono stati rispettivamente ottenuti dall'analisi di una popolazione affetta da insufficienza cardiaca cronica e sottoposta a controllo ambulatoriale (Tab. 1), dei pazienti ospedalizzati o in attesa di trapianto cardiaco (Tab. 2) e di soggetti con scompenso cardiaco che sono sotto osservazione in studi clinici (Tab. 3). All'interno di ogni tabella, gli studi sono stati presentati cronologicamente in base all'anno di pubblicazione. Nonostante le precedenti annotazioni, a proposito delle limitazioni che si presentano alla comparazione dei dati ottenuti dai diversi studi, è bene evidente che, al di là delle diverse proporzioni, tutte le osservazioni sono concordi nell'indicare un'importante relazione tra anemia e insufficienza cardiaca quantificabile con una prevalenza percentuale che va dal 20% della maggior parte delle ricerche effettuate e qui riportate, sino a circa il 50% emerso in una minoranza

dei suddetti lavori. Come si evince dai dati riportati nelle tabelle, l'anemia appare consistentemente più presente in pazienti affetti da insufficienza cardiaca con età avanzata, con una più severa limitazione delle capacità funzionali e con la maggiore severità di un'altra comorbilità rappresentata dalla insufficienza renale cronica. Queste generalizzazioni sembrano essere valide sia per la popolazione di pazienti con scompenso cardiaco acuto che cronico e incidono in egual misura sia nei pazienti con frazione di eiezione preservata che ridotta.

IMPATTO DELL'ANEMIA SULLA PROGNOSI DEI PAZIENTI CON SCOMPENSO CARDIACO

La grande maggioranza dei dati pubblicati indicano un accrescimento del rischio di mortalità nei pazienti che presentano l'anemia in corso di insufficienza car-

diaca, indipendentemente dalle diverse condizioni cliniche di base negli stessi pazienti e ai differenti parametri di riferimento considerati per definire la diagnosi di anemia. Le già citate ricerche scientifiche, trattando la relazione fra l'aumento della mortalità correlata alla presenza di anemia in corso di scompenso cardiaco, sono pervenute a risultati sostanzialmente sovrapponibili; oltretutto, la gran parte dei risultati corretti per il rischio di mortalità, ha indicato che la compresenza di anemia è un fattore predittivo dell'aumento del suddetto rischio, indipendentemente dai meccanismi di instaurazione dell'anemia; infine, in quegli stessi soggetti interessati dall'anemia era più frequente il ricorso alle ospedalizzazioni.

Bibliografia

1. Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:391-399.
2. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT. *Circulation* 2005;112:1121-1127.
3. Komajda M, Anker SD, Charlesworth A, et al. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET. *Eur Heart J* 2006;27:1440-1446.
4. Nair D, Shlipak MG, Angeja B, Liu HH, Schiller NB, Whooley MA. Association of anemia with diastolic dysfunction among patients with coronary artery disease in the Heart and Soul Study. *Am J Cardiol* 2005;95:332-336.
5. Felker GM, Shaw LK, Stough WG, O'Connor CM. Anemia in patients with heart failure and preserved systolic function. *Am Heart J* 2006;151:457-462.
6. Berry C, Norrie J, Hogg K, Brett M, Stevenson K, McMurray JJ. The prevalence, nature, and importance of hematologic abnormalities in heart failure. *Am Heart J* 2006;151:1313-1321.
7. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, et al. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *Circulation* 2006;113:986-994.
8. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in

heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12,065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003;107:223-225.

9. Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:2232-2237.
10. Anand IS, Rector T, Deswal A, et al. Relationship between proinflammatory cytokines and anemia in heart failure. *Eur Heart J* 2006;27 Suppl 1:485.
11. Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation* 2004;110:149-154.
12. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:955-962.
13. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan VR, ZiaBorenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1780-1786.
14. McMahon LP, Mason K, Skinner SL, Burge CM, Grigg LE, Becker GJ. Effects of haemoglobin normalization on quality of life and cardiovascular parameters in end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1425-1430.
15. Silverberg DS, Wexler D, Blum M et al (2000) The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 35:1737-1744.
16. Tanner H, Moschovitis G, Kuster GM, Hullin R, Pfiiffner D, Hess OM, Mohacsi P. The prevalence of anemia in chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2002 Nov;86(1):115-121.
17. Androne AS, Katz SD, Lund L, LaManca J, Hudaihed A, Hryniewicz K, Mancini DM. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2003 Jan 21;107(2):226-229.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Prof. Salvatore Novo
U.O. Complessa di Cardiologia
Scuola di Specializzazione in Cardiologia
Via Del Vespro 129
90127 Palermo
Tel.: portineria +390916554315
direzione +390916554301
segreteria +390916554302
Fax: +390916554318
E-mail: novosav@unipa.it

Nuove prospettive nella terapia dello scompenso cardiaco: farmacogenetica, farmacogenomica e terapia cellulare

D'Alessandro R., Roselli T., Capogrosso C., Iannaccone M., Valente F., Ziello, Alfano G., Petti G., Masarone D., Maddaloni V., Calabrò P., Pacileo G., Russo MG., Limongelli G., Calabrò R.

Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Monaldi, Seconda Università di Napoli, Napoli

Abstract

La terapia genica e cellulare, la farmacogenomica e la farmacogenetica sono discipline attualmente oggetto di grande interesse per le possibili prospettive future rivolte alla terapia dell'insufficienza cardiaca, e i risultati ottenuti in via sperimentale sembrano promettenti. Mediante la terapia genica è possibile introdurre un transgene attraverso opportuni vettori, allo scopo di intervenire sull'espressione di alcuni geni target coinvolti nel meccanismo di rimodellamento cardiaco.

La terapia cellulare sfrutta l'impianto di cellule staminali pluripotenti di origine midollare o muscolo-scheletrica, cellule mesenchimali pre-differenziate o complessi di cellule cardiache con caratteristiche di staminalità, le cosiddette "cardiosfere". L'approccio cellulare ha come obiettivo la rigenerazione del tessuto miocardico e vascolare al fine di potenziare la contrattilità e di prevenire l'evoluzione della disfunzione regionale verso lo scompenso globale.

Gli studi di farmacogenetica e farmacogenomica potrebbero invece consentire di comprendere le basi della non responsività di alcuni pazienti alla terapia in corso: la presenza di polimorfismi genici può infatti condizionare sia la farmacodinamica che la farmacocinetica. Scopo di tali studi è quindi quello di definire terapie personalizzate sulla base delle singole variazioni geniche del paziente scompensato, al fine di migliorare l'efficacia e la tollerabilità della terapia.

L'obiettivo di questo manoscritto è la revisione delle principali scoperte degli ultimi anni nell'ambito della farmacogenomica, della farmacogenetica nonché della terapia genica e cellulare.

Key words: heart failure, pharmacogenomics, pharmacogenetics, cell therapy, micro RNA.

INTRODUZIONE

L'insufficienza cardiaca, o scompenso cardiaco, è una sindrome che ha raggiunto negli ultimi anni un notevole impatto sociale, in quanto caratterizzata da una prevalenza nella popolazione occidentale pari all'1-2%, e un'incidenza annuale del 5-10%. Si tratta di una sindrome a eziologia complessa e multivariata alla cui base vi è un deficit di pompa del ventricolo sinistro e a oggi essa rappresenta la principale causa di ospedalizzazione nei pazienti anziani. Lo scompenso cardiaco, nonostante i progressi fatti negli ultimi anni, resta ancora difficile da trattare, ne risultano una scarsa qualità della vita e una prognosi più maligna rispetto al cancro; la maggior parte dei pazienti con scompenso cardiaco muore per cause

cardiovascolari e il 50% di essi muore improvvisamente.

Il muscolo cardiaco, specialmente nei quadri clinici cronici, tenta di sopperire al deficit di pompa del ventricolo sinistro attraverso vari meccanismi complessi, sia a livello sistemico che organo-specifici. Uno dei meccanismi fondamentali è il "rimodellamento cardiaco", inteso come riarrangiamento delle normali strutture componenti il sistema cardiovascolare (CV): miocardio e vasi.

Negli ultimi anni il notevole progresso tecnologico nelle scienze biomediche ha aperto nuove prospettive alla diagnosi e terapia di questa patologia. La genetica si è fatta carico del compito di comprendere meglio i meccanismi di risposta terapeutica e in particolare nuove tecniche hanno permesso di analizzare una

notevole quantità di varianti del DNA per comprendere e prevenire i processi di reazione avverse a farmaci.

Nuove prospettive molto innovative di terapia genica e cellulare promettono non solo di sopperire, ma addirittura, in un prossimo futuro, di sostituire la terapia farmacologica odierna con medicamenti *ad personam*, capaci di risolvere in modo specifico e definitivo i deficit cellulari e molecolari che portano all'instaurarsi delle patologie alla base dello scompenso cardiaco.

TERAPIA GENICA

Una nuova strategia terapeutica dell'insufficienza cardiaca¹ è basata sulla "riparazione" del danno cardiaco al fine di recuperare la funzionalità di un cuore danneggiato: essa si avvale di tecniche quali il trasferimento di geni e l'impianto di cellule staminali (pluripotenti). Il trasferimento genico è teso al recupero della disregolazione di determinati enzimi e/o fattori trofici, mentre l'impianto di cellule pluripotenti mira alla rigenerazione di parti di tessuto cardiaco e vascolare.

Più in dettaglio, la terapia genica consiste nell'introduzione di geni ricombinanti, definiti transgeni, in cellule già differenziate: i transgeni, più frequentemente veicolati da vettori di natura virale, possono così esprimersi nella cellula ospite in maniera transiente o stabile. Il gene bersaglio, a seconda del suo ruolo nella patologia, viene in tal modo overespresso o spento mediante knock-down. I virus in cui vengono trasdotti i transgeni sono definiti "ricombinanti" perché hanno perso la capacità di replicarsi, ma non quella di penetrare nelle cellule bersaglio trasferendovi il materiale genetico. In effetti i virus sono preferiti agli altri metodi di trasferimento genico in quanto più efficienti: essi hanno un'ottima tendenza a infettare le cellule e a inserirvi il proprio DNA, che può inserirsi stabilmente nel genoma dell'ospite o può rimanere sotto forma episomale (un episoma è simile a un plasmide, ma non è in grado di replicarsi autonomamente in quanto è difettivo dell'origine di replicazione). I virus da impiegare come vettori, tuttavia, devono

possedere le seguenti caratteristiche: 1) devono essere difettivi rispetto alla replicazione; 2) non devono possedere alcune qualità indesiderabili quali produzione di composti tossici o attivazione del sistema immunitario; 3) devono essere abbastanza capienti da contenere il gene terapeutico. Il vettore ideale dovrebbe quindi garantire la regolazione dell'espressione del gene terapeutico e una prolungata produzione della proteina terapeutica, non dovrebbe essere patogeno, dovrebbe essere capace di incorporare DNA di varie dimensioni, essere in grado di raggiungere specificamente le cellule bersaglio, essere ben tollerato dall'organismo e facile da riprodurre. Nonostante attualmente questo tipo di vettore non esista, è possibile riscontrare singolarmente queste caratteristiche nei vettori oggi disponibili (gli adenovirus, i virus adeno-associati, i lentivirus e i vettori non virali come i plasmidi) (Tab. 1).

Interessanti studi sperimentali in campo cardiologico condotti su modelli animali,⁹⁻¹⁰ hanno aperto la strada alla terapia genica; tuttavia, i risultati registrati dopo i primi trial clinici, mirati a stimolare la neoangiogenesi cardiaca mediante fattori trofici, non hanno dato risultati completamente convincenti.

Nel trial finlandese KAT,¹¹ condotto su pazienti con cardiopatia ischemica, è stata sperimentata la somministrazione per via intracoronarica di vettori adenovirali (37 pazienti) o liposomiali (28 pazienti) contenenti il gene del VEGF165: dallo studio è emerso un miglioramento della perfusione cardiaca a 6 mesi, ma senza l'atteso miglioramento dei parametri funzionali.

Nel trial REVASC¹² è stata testata l'isoforma 121 del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF121): il gene, veicolato da un vettore adenovirale, veniva iniettato direttamente nel muscolo cardiaco di 32 pazienti con severa cardiopatia ischemica. I risultati preliminari di tale studio hanno mostrato un miglioramento significativo della tollerabilità all'esercizio fisico e della sintomatologia anginosa nei pazienti trattati con VEGF121.

Dopo 10 anni di trial clinici con terapia genica in ambito cardiovascolare, gli scarsi successi, resi a volte dubbi dall'assenza di adeguati controlli, hanno causato

Tabella 1. *Principali vettori usati nella terapia genica e loro caratteristiche.*

Vantaggi		Svantaggi	Impiego terapeutico
Adenovirus I generazione	Possono contenere inserti di dimensioni maggiori alle 35Kb; hanno alto tropismo per le cellule cardiache; raggiungono, dopo pochi giorni dalla trasfezione, alti livelli di replicazione.	Breve durata dell'espressione del DNA terapeutico; immunogenicità; capacità infiammatoria.	Non adatta per la terapia dello scompenso cardiaco; possibilità di stimolare la neoangiogenesi (2-).
Adenovirus III generazione (HelperVirus-dipendenti)	Possono contenere più di 35Kb (3-); minore immunogenicità (risposta mediata da T-CD4 ⁺ , CD8 ⁺ , produzione citochine) e capacità infiammatoria (4-).	Interessamento delle cellule dendritiche con risposta CTL (5-).	Nessuno, se non sperimentale per gli effetti citotossici.
Virus adeno-associati	Non sono patogeni; buon tropismo per le cellule cardiache; durata dell'espressione genica osservata per più di un anno (6-).	È possibile inserire frammenti di 4,5Kb; scarsa specificità d'organo.	
Lentivirus	Non danno risposta infiammatoria e immunogenica (7-); consentono l'inserimento di 18Kb; durata d'espressione maggiore degli AV; ottimo tropismo per le cellule cardiache.	Tropismo per le cellule TCD ₄ ; necessitano traslocazione nel nucleo per esprimere il transgene.	Codificanti <i>SERCA2</i> ; sono stati utilizzati in studi sul ratto colpito da scompenso cardiaco post infartuale (8-).
Plasmidi	Molecole semplici e di facile gestione; sicuri poiché non sono patogeni, non c'è rischio di mutagenesi inserzionale.	La grandezza dell'involucro è proporzionale alla quantità di DNA trasportabile, bassa capacità di trasfezione e replicazione.	

una progressiva perdita di entusiasmo, dovuta soprattutto a episodi, ma gravi, effetti collaterali, che hanno causato la morte dei pazienti trattati.¹³ Nonostante ciò molti esperti ritengono che, grazie all'uso di un adeguato vettore virale e un'attenta valutazione sperimentale in animali di grossa taglia, la terapia genica potrebbe in futuro portare ai successi sperati.

Inoltre, i nuovi vettori virali permetterebbero oggi di evitare i problemi legati all'uso degli adenovirus. Uno di questi è rappresentato dal virus adeno-associato ricombinante (rAAV), un virus a ssDNA che necessita di un helper, quale un herpes virus o un adenovirus, per replicarsi: si tratta di un virus che possiede un potenziale notevolissimo, ma che attualmente è poco utilizzato in ambito cardiovascolare.

Nel 2006 Ferrarini e collaboratori utilizzarono un rAAV per veicolare VEGF165 (l'isoforma lunga 165 a.a. del Vascular Endothelial Growth Factor), in cuore di cane 4 ore dopo infarto indotto con occlusione permanente della coronaria:¹⁴ la somministrazione

del VEGF provocava un miglioramento persistente della funzione nella regione infartuata, che si manifestava con la formazione di nuovi vasi nella regione perinfartuale e il recupero della contrattilità pari al 75% del basale. Contemporaneamente Pacak e collaboratori utilizzarono il sierotipo 9 di rAAV, un sierotipo ad alta affinità naturale per il tessuto cardiaco, per veicolare il gene per l'enzima alfa-glucosidasi GAA (il cui deficit causa la malattia di Pompe), in scimmie neonate knock-out per il gene: lo studio mise in evidenza un aumento di più di quattro volte dell'attività enzimatica a livello cardiaco.¹⁵ Ciò fa pensare che questo tipo di vettore possa essere utilizzato nel settore cardiovascolare grazie all'elevato tropismo cardiaco e all'assenza di effetti collaterali sinora accertati.

La terapia genica, volta al trattamento dell'insufficienza cardiaca, si basa essenzialmente su modelli animali¹⁶ e, partendo da presupposti fisiopatologici, i suoi principali target sono descritti di seguito.

Reticolo sarcoplasmatico. Il reticolo sarcoplasmatico è fortemente coinvolto nell'alterata omeostasi del calcio per inefficienza della pompa ATPasi-dipendente (SERCA2a), cui spetta un ruolo centrale nello sviluppo e nella progressione dello scompenso cardiaco. La ridotta funzione di SERCA2a sembra dovuta, almeno in parte, al legame con il fosfolambano, suo inibitore.¹⁷⁻¹⁸ Nei modelli animali è stato tentato un approccio per migliorare il rapporto fosfolambano/SERCA2a attraverso il trasferimento mediato da adenovirus di sequenze antisense o mutanti di fosfolambano¹⁹⁻²⁰ o attraverso il trasferimento adenovirale di geni codificanti per SERCA2a.²¹⁻²² Questo tipo di approccio potrebbe essere utilizzato al fine di prevenire l'insufficienza cardiaca e migliorare la funzione ventricolare.

Sistema beta-adrenergico. In corso di scompenso cardiaco, la densità dei beta recettori si riduce del 50% circa e quelli che restano presentano una ridotta risposta.²³ È stata quindi studiata in animali modello la possibilità di intervenire sulla regolazione del sistema beta adrenergico mediante l'iniezione intracoronarica di un adenovirus contenente geni per recettori beta 2: dallo studio è emerso che tale approccio provoca un aumento di circa 10 volte dell'espressione di questi recettori appena 3 giorni dopo l'iniezione nonché il miglioramento della contrattilità.²⁴ Tuttavia questo effetto deve essere attentamente dosato perché potenzialmente nocivo per il pericolo di un aumento della fibrosi.²⁵ Un altro approccio per aumentare la risposta beta-recettoriale consiste nella somministrazione di un vettore adenovirale contenente il gene codificante un inibitore della chinasi che desensibilizza i beta-recettori mediante fosforilazione.²⁶

Adenilato-ciclasti di tipo VI. Il livello di adenilciclasti limita la capacità della cellula di produrre AMP ciclico in risposta alla stimolazione del recettore beta-adrenergico. Uno studio su un modello animale transgenico di cardiomiopatia ha dimostrato che l'overespressione dell'adenilato-ciclasti di tipo VI migliora la funzione cardiaca basale e aumenta la risposta del cuore alla stimolazione beta-adrenergica.²⁷⁻²⁸ In un altro studio animale condotto da Lai e collaboratori su un modello

animale di grossa taglia, l'iniezione intracoronarica di un adenovirus ricombinante codificante per l'adenilato-ciclasti di tipo VI, ha dato luogo a un aumento significativo di AMP ciclico con corrispondente aumento della contrattilità (picco dP/dt) persistente per almeno 57 giorni.²⁹

Recettore V2 per la vasopressina. Il recettore V2 per la vasopressina, che normalmente è espresso solo nel rene, promuove l'attivazione dell'adenilciclasti: ci si aspetterebbe quindi, un aumento dell'inotropismo se questo fosse espresso nel miocardio. Considerando che il livello di Arginin Vasopressina (ADH) aumenta in pazienti con insufficienza cardiaca, l'iperespressione del recettore V2 nel miocardio può provocare un aumento nella contrattilità, come risultato degli aumentati livelli di ADH. Questa ipotesi è stata esaminata in uno studio animale mediante il trasferimento di un adenovirus contenente il gene per il recettore V2 per la vasopressina nel miocardio, con conseguente miglioramento della contrattilità miocardica.³⁰

MICRORNA

Altro approccio recentemente sperimentato nella farmacogenetica in ambito cardiovascolare è l'uso dei microRNA (miRNAs). I miRNAs sono piccoli RNA non codificanti (della lunghezza di circa 22 nucleotidi) che si accoppiano all'estremità 3' degli RNAs messaggeri (mRNAs) bersaglio regolandone l'espressione sia negativamente, inibendone la traduzione o destabilizzandoli in modo da inviarli al processo di degradazione, che positivamente, legandosi a regioni quali i promotori dei geni.³³

Recenti studi hanno evidenziato profonde alterazioni nell'espressione dei miRNAs nei pazienti scompensati³² che possono essere riferiti a tre prototipi principali: cardiopatia ischemica, cardiomiopatia dilatativa e stenosi aortica. Un aumento dell'espressione dei miRNAs è correlato a una riduzione dell'espressione genica del gene target: la modulazione dello scompenso cardiaco può essere positiva, se l'azione è a carico dei geni pro-ipertrofia, o negativa se agisce sui geni anti-ipertrofia.³¹ Per esempio, la sola overe-

spressione di miR-195 è sufficiente a indurre ipertrofia, ma il suo target non è stato ancora identificato (si veda qui lo studio van Rooij e collaboratori A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure PNAS 28, 2006; 103(48): 18255-18260). Allo stesso modo miR-205 è stato associato a ipertrofia, fibrosi ed espressione del beta-MHC.³⁴

Inoltre alcuni studi hanno dimostrato che i differenti miRNAs sono associati a rimodellamento avvicinandosi temporalmente in diverse fasi.³⁵ Da studi sui miRNA che hanno come target un gene pro-ipertrofia sono stati identificati *miR-133* e *miR-1* che inibiscono l'ipertrofia bloccando la traduzione di RhoA (una proteina di scambio GDP/GTP), Cdc42 (una chinasi di trasduzione del segnale) e il fattore di crescita nucleare Nelf-A/WHSC2.³⁶

Sino a oggi si conoscono almeno 67 miRNAs sovra-regolati e 43 downregolati nel cuore scompensato.³⁷ Appare quindi chiaro che l'uso dei miRNA possa avere dei risvolti terapeutici interessanti. Gli approcci sfruttati in questo ambito sono fondamentalmente due: il primo che sfrutta la capacità dei miRNA di inibire l'espressione di un mRNA bersaglio, il secondo che, al contrario del primo, intende aumentare l'espressione genica usando degli anti-miRNA.³⁸⁻³⁹

Un iniziale limite della strategia basata su miRNA e anti-mRNA era la bassa specificità verso il gene target: in effetti i miRNA si appaiano per complementarità con il loro target spesso solo per una parte della loro sequenza, in tal modo ciascun miRNA può avere più (anche centinaia o migliaia) molecole di mRNA come bersaglio. Utilizzando miRNA endogeni nel gene-targeting si avrebbe quindi la disregolazione di un gran numero di trascritti e non di una sola molecola. Questo limite è stato successivamente superato mediante la "miRNA mimic technology" che permette un appaiamento gene specifico.⁴⁰

Altri approcci prevedono l'uso di "antagomirs", oligonucleotidi antisenso (AMO, anti-miRNA oligonucleotides) che sopprimono specificamente un miRNA target.⁴¹⁻⁴² Per risolvere, almeno parzialmente, il problema della via di somministrazione sono state costruite di micelle di colesterolo che facilitano l'in-

ternalizzazione della molecola nelle cellule.⁴³ Questo approccio è stato sfruttato nel trattamento dell'ipertrofia cardiaca e dell'infarto con buoni risultati.⁴⁴⁻⁴⁶

Altro problema superato è quello della bassa specificità: l'uso degli AMO permette di inibire selettivamente l'attività di un miRNA, ma come è stato già discusso sopra, ciascun miRNA può avere anche migliaia di trascritti target. L'azione sull'espressione genica sarebbe in tal modo indirizzata a un enorme numero di molecole, invece che a una sola e quindi l'uso degli AMO come agenti terapeutici potrebbe portare a effetti collaterali indesiderati nonché tossicità. Tale inconveniente è stato risolto mediante l'uso di un sistema detto "miRNA mask": tale sistema sfrutta l'appaiamento altamente specifico di una "maschera", un oligonucleotide antisense complementare al sito di legame per il miRNA sull'RNA messaggero. La maschera agisce quindi da protettore per il sito target, inibendo l'azione bloccante del miRNA. Questo approccio si è manifestato valido nella modulazione dell'espressione dei geni che codificano per le "proteine pacemaker" cardiache, HCN2 e HCN4: l'uso della maschera permetteva un aumento dell'espressione dei canali pacemaker, con relativo aumento dell'attività di questi.⁴⁷

TERAPIA CELLULARE

La terapia cellulare, basata sull'impianto di cellule staminali, è comparsa circa 10 anni dopo la terapia genica.⁴⁸⁻⁵¹ L'obiettivo principale di questo approccio in ambito cardiovascolare è la rigenerazione del tessuto miocardico e vascolare al fine di potenziare la contrattilità e di prevenire l'evoluzione della disfunzione regionale verso lo scompenso globale.

Il trapianto di cellule staminali di origine midollare è diffuso in campo ematologico da circa 30 anni per la terapia di pazienti che necessitano di rigenerazione di linee cellulari ematiche; solo di recente, però, è stato studiato l'impianto cardiaco di cellule pluripotenti di origine midollare (caratterizzate quindi dai marker proteici CD34 e CD133), capaci di "transdifferenziarsi" in linee cellulari non midollari. Le cellule staminali

sono state proposte come alternativa ai mioblasti, cellule già indirizzate verso la differenziazione in cardiomiociti. Infatti, dopo un iniziale forte interesse e una precoce sperimentazione clinica, l'impianto cardiaco di mioblasti ricavati da muscolo scheletrico ha perso credito a causa dell'insorgenza di aritmie severe dovute alla mancanza di integrazione di queste cellule nel sincizio funzionale cardiaco.⁵² Un terzo tipo di cellula che è stato proposto, e che sembra estremamente promettente, è la staminale di origine mesenchimale:⁵³ un lavoro condotto da Amado e collaboratori simula un modello di infarto del miocardio in ratti e sperimenta con successo l'uso di cellule mesenchimali umane pre-differenziate in vitro.⁵⁴

Altrettanto intrigante, e di notevole potenzialità clinica, appare la possibilità di generare masserelle di cellule con caratteristiche di staminalità, denominate "cardiosfere": queste vengono prodotte a partire da biopsie atriali o ventricolari.⁵⁵

Infine, rimane acceso il dibattito circa la necessità di ricorrere a cellule di origine embrionale, le uniche, secondo alcuni, che possiedono i giusti requisiti per questa applicazione.⁵⁶ La terapia cellulare sta conoscendo gli stessi entusiasmi e le stesse frustrazioni che hanno caratterizzato la terapia genica nel decennio precedente. I problemi principali che devono ancora essere risolti consistono in alcune scelte:

- a) tipo cellulare con le migliori capacità differenziative e rigenerative;
- b) via di somministrazione;
- c) tempo di somministrazione, soprattutto nella fase post infarto.

Alcuni studiosi ritengono che le cellule staminali contribuiscono solo indirettamente alla rigenerazione tissutale, rilasciando fattori paracrini che stimolano la proliferazione locale.⁵⁷

Le differenze fra i risultati ottenuti nei diversi protocolli sperimentali dipendono soprattutto dalle diverse scelte di strategia sperimentale operate. Nonostante le incertezze esposte, la tentazione di passare rapidamente alla sperimentazione clinica è stata forte e già da tempo vari centri hanno avviato dei trial, dato che le staminali midollari consentono

un prelievo agevole dal paziente e un successivo trapianto autologo, senza che ciò comporti dei rischi particolari.

Come nel caso della terapia genica, i risultati ottenuti dai trial clinici in corso sono ancora pochi e appaiono a volte contrastanti. Paradigmatico è l'esempio di due trial clinici, uno norvegese (ASTAMI)⁵⁸ e l'altro tedesco (REPAIR-AMI).⁵⁹ Entrambi hanno sperimentato gli effetti della somministrazione per via coronarica di cellule midollari mononucleate autologhe, effettuata 3-7 giorni dopo un episodio di infarto miocardio acuto. Pur avendo in comune gli stessi metodi, essi hanno dimostrato risultati contrastanti. L'ASTAMI non ha messo in evidenza alcuna differenza significativa nel gruppo trattato con cellule midollari (50 pazienti) rispetto al controllo (51 pazienti), a 6 mesi dall'intervento. Il REPAIR-AMI, invece, ha evidenziato, a 4 mesi dall'intervento, una frazione di eiezione media del 53,8% nei trattati (101 pazienti), significativamente più alta rispetto al 49,9% riscontrato nel placebo (103 pazienti). Inoltre, i trattati presentavano un miglioramento significativo della contrattilità di parete dell'area infartuata e una ridotta incidenza di eventi combinati quali riospedalizzazione, infarto e morte. La differenza potrebbe essere spiegata con le caratteristiche del processo di prelievo e purificazione delle cellule che può influenzare gli effetti biologici. Inoltre, anche in caso di successo, non si sa nulla circa la distribuzione e l'evoluzione che le cellule iniettate hanno subito dopo essere state iniettate in coronaria.

Tuttavia, i limiti del trapianto di cellule staminali del midollo osseo potrebbero essere superati ed è stata per esempio studiata, come alternativa, la mobilitazione di cellule staminali con i fattori stimolanti la colonia dei granulociti (G-CSF) e i fattori delle cellule staminali. La terapia con il fattore stimolante la colonia di granulociti (G-CSF) con infusione intracoronarica di cellule staminali (PBSCs) raccolte dal sangue periferico, ha determinato un miglioramento della funzione cardiaca e promosso l'angiogenesi nei pazienti con infarto miocardico, evidenziando una sicurezza a breve termine e l'assenza di eventi avversi periprocedurali. Ciò suggerisce che tale terapia è applicabile in questo tipo di patologia.⁶⁰

FARMACOGENETICA E FARMACOGENOMICA

Si definisce farmacogenetica, la scienza che studia le differenze individuali nella risposta ai farmaci, e soprattutto i polimorfismi genetici che modificano il metabolismo (farmacocinetica) e le risposte (farmacodinamica) ai farmaci. Si definisce invece, farmacogenomica la disciplina emergente derivata dalla farmacogenetica che ha lo scopo di applicare le conoscenze sul genoma allo sviluppo di nuovi farmaci e all'individuazione delle terapie. Il fine di queste è in definitiva, migliorare l'efficacia e la tollerabilità dei farmaci: conoscendo i vari polimorfismi genici si possono personalizzare le varie terapie farmacologiche, anche con la finalità di ridurre quelle a maggior rischio tossico.

In Tabella 2 sono riportate le interazioni farmacogenomiche a oggi note nello scompenso cardiaco.

POLIFORMISMI DEL METABOLISMO DEI FARMACI

CYP2D6

L'enzima mitocondriale CYP2D6 agisce sul metabolismo dei beta-bloccanti come il metoprololo e il carvedilolo influenzandone la clearance.⁷⁴⁻⁷⁵ Studi su popolazioni di razza caucasica hanno dimostrato che il 7-10% della popolazione è costituita da metabolizzatori lenti: questi, avendo livelli ematici dei farmaci fino a 6 volte superiori alla norma,⁷⁶ presentavano un aumento degli effetti avversi.⁷⁷ Nel trattamento cronico con il carvedilolo, che agisce anche sui recettori alfa-adrenergici, i metabolizzatori lenti hanno uno steady-state del farmaco più elevato (biodisponibilità 38% vs 25%) con conseguenti problemi di ortostatismo dovuti all'aumento della vasodilatazione.⁷⁸

Tabella 2. Panoramica delle interazioni farmacogenomiche viste in pazienti affetti da scompenso cardiaco.

Gene	Codone/locus	Tipo mutazione	Farmaci	Outcome degli studi	Riferimento bibliografico
β2-AR	G46A C79G C491T	Arg16Gly Gln27Glu Thr164Ile	Carvedilolo bisoprololo/	LV dimensions/LVEF LVEF	61
			Carvedilolo metoprololo/	Mortalità/HTX	62
			Carvedilolo carvedilolo	LV dimensions/LVEF LVEF	63
			Bisoprololo/Carvedilolo	Mortalità/HTX	61
			Metoprololo/Carvedilolo	LV dimensions/LVEF LVEF	62
			Carvedilolo bisoprololo/	Mortalità	63
			Carvedilolo		61
			Vari		62 64
α2C-AR		Ins322Del	Metoprololo CR/XL	HR/LVEF	65
			Metoprololo CR/XL	Mortalità/ospedalizzazione	66
			Metoprololo/Carvedilolo	Mortalità/HTX	63
GRK5	C1624G	Gln41Leu	Vari	Mortalità/HTX	67
ACE	Intron 16	Ins/Del	Beta-bloccanti (vari)	Mortalità/HTX	68
			Beta-bloccanti (vari)	LVEF/mortalità	69
			ACE-i (vari)	Mortalità/HTX	70
AT1R	A1166C	Silent	Candesartan	Cambiamento in SBP e DBP NT-proBNP	71
Aldosterone synthase (CYP11B2)	C344T	Sconosciuto	Isosorbide dinitrato e idralazina	Mortalità/ospedalizzazione Qualità di vita	72
Endotelina-1	G/A, position + 356 intron 4 (IVS-4 G/A) G5665T	Lys198Asn Sconosciuto	Bucindololo	Mortalità/ospedalizzazione	73
			Bucindololo	Mortalità/ospedalizzazione	73

Abbreviazioni: CHF = scompenso cardiaco cronico; DBP = pressione sanguigna diastolica; HR = frequenza cardiaca; HTX = trapianto cardiaco; LV = ventricolo sinistro; LVEF = frazione d'eiezione ventricolo sinistro; SBP = pressione sanguigna sistolica.

CYP2C9

Il CYP2C9 è coinvolto nel metabolismo degli antagonisti dell'angiotensina II e, agendo sul losartan, determina la formazione di un metabolita attivo. Uno studio giapponese del 2003 ha dimostrato come, nei fenotipi *wild type*, si assisteva a un aumento dei benefici del losartan rispetto ai metabolizzatori lenti (maggiore riduzione della pressione sistolica).⁷⁹

Sull'Irbesartan il CYP2C9 agisce mediante inattivazione, quindi i metabolizzatori lenti avranno come conseguenza un aumento dell'effetto del farmaco e una diminuzione della pressione diastolica.⁸⁰

Si tratta in ogni caso di dati che necessitano di ulteriori conferme.

Polimorfismi del trasporto

Tra le proteine coinvolte nel trasporto la più studiata è la P-glicoproteina (P-gp) codificata dal gene MDR1 (*Multi-Drug-Resistance*).

Tale proteina è responsabile, attraverso un meccanismo ATPasi-dipendente, dell'estrusione di vari farmaci idrofobici (la digossina, il carvedilolo, le statine, ecc): è stata dimostrata, infatti, la correlazione tra mutazioni puntiformi silenti nell'esone 26 (C3435T), l'espressione dei livelli della P-gp e la biodisponibilità della digossina.⁸¹ Studi recenti mettono in relazione la ridotta espressione della P-gp nel tessuto cardiaco con il suo rimodellamento e suggeriscono che pazienti con cardiomiopatia dilatativa subiscono maggiori effetti tossici e terapeutici a causa di una maggiore attività dei farmaci che funzionano da substrato di questa proteina.⁸² Tuttavia, l'importanza funzionale di polimorfismi MDR1 resta da chiarire e non esiste ancora spiegazione funzionale per l'associazione di C3435T con l'espressione di P-gp, descritta in alcuni studi.

FARMACOGENOMICA DELL'AZIONE DEI FARMACI

Recettori adrenergici

Due comuni polimorfismi sono stati identificati nel 1999: Arg389Gly. La presenza della variante Arg389Gly determina una diminuzione dell'attività dell'adenilato-ciclasi dopo stimolazione con isoproterenolo;⁸³ parimenti, anche la mutazione Ser49 richiede incrementi posologici della terapia con beta-bloccanti.⁸⁴⁻⁸⁵ Altri studi ipotizzano un miglioramento della funzione ventricolare nei pazienti scompensati omozigoti per Arg389.⁸⁶ Ulteriori trial non hanno portato a risultati e conclusioni attendibili.

Sistema renina-angiotensina-aldosterone.

Numerosi sono gli studi riguardanti i polimorfismi del SRAA volti a verificare se questi modificano l'outcome delle malattie cardiovascolari: i geni più studiati sono quelli che codificano per la renina, l'angiotensinogeno e l'ACE.⁸⁷⁻⁸⁹

Tuttavia, l'associazione tra le varie mutazioni e lo scompenso cardiaco resta ancora controversa nonostante un vecchio studio del 1996 attribuiva una maggiore mortalità genotipo DD piuttosto che al genotipo II/ID del gene dell'ACE.⁹⁰

Recettore AT I

Il gene del recettore per l'angiotensina-II presenta nella sua sequenza alcuni polimorfismi, tuttavia la maggior parte degli studi non ha elementi di prova per dimostrare associazioni con malattie cardiovascolari.⁹¹⁻⁹²

Sistema Endoteliale

Varianti ereditarie nei geni del sistema endoteliale potrebbero influenzare il delicato equilibrio tra il rilascio di NO e vasocostrizione endoteliale.⁹³ Mutazioni dei recettori per l'endotelina, ETA e ETB sembrano agire sullo sviluppo dell'ipertensione⁹⁴ e della cardiomiopatia dilatativa⁹⁵ piuttosto che sulle coronaropatie (CAD).⁹⁶

NO

Date le proprietà del NO è ovvio che una ridotta sintesi di quest'ultimo dovrebbe favorire la progressione dell'aterosclerosi e delle patologie delle arterie coronariche. A carico della sintesi dell'eNOS sono state trovate diverse mutazioni tra cui la sostituzione Glu298Asp,⁹⁷ la presenza di VNTR (*variable number of tandem repeats*) nell'introne 13,⁹⁸ ma non vi sono studi che avvalorano l'ipotesi che tali polimorfismi giochino un ruolo nell'outcome delle CAD.

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE

Non siamo ancora oggi in grado di avere la certezza assoluta sulla possibilità che la terapia genica e/o cellulare potranno sostituire oppure essere di ausilio al trattamento farmacologico dell'insufficienza cardiaca. Non è chiaro, infatti, se queste terapie possano risultare efficaci in stadi già molto avanzati di insufficienza cardiaca e/o per il trattamento di patologie su base non ischemica. Essendo state sempre utilizzate esclusivamente per il trattamento della cardiopatia ischemica, esse hanno mostrato la loro efficacia a danno già avvenuto, rigenerando (almeno in parte) il tessuto miocardico e vascolare per arrestare l'evoluzione della disfunzione verso lo scompenso. Sembrerebbe, inoltre, che la terapia cellulare abbia una posizione prioritaria fra quelle biologiche, mentre la terapia genica incontri meno consenso. Tuttavia, essa, se integrata con la terapia cellulare, può risolvere molti dei problemi che caratterizzano quest'ultima.¹ Non meno interessanti

sono le prospettive offerte dalla farmacogenomica.⁹⁹

In conclusione, possiamo affermare che le terapie genica e cellulare, nate per superare la terapia farmacologica, esercitano senza dubbio grande fascino sui clinici e ricercatori di base, tuttavia allo stato attuale non può essere ancora esclusa l'ipotesi che un confronto accurato con le terapie più tradizionali o con auspicabili nuove classi di farmaci, possa rivelarne un'efficacia inferiore e quindi ridimensionare le aspettative nelle prospettive a lungo termine.

Bibliografia

1. Recchia FA. Terapia genica e cellulare per l'insufficienza Cardiaca. G Ital Cardiol 2007; 8 (Suppl 1-4): 56S-60S.
2. Stewart DJ, Hilton JD, Arnold JM et al. Angiogenic gene therapy in patients with non-revascularizable ischemic heart disease: a phase 2 randomized, controlled trial of AdVEGF(121) (AdVEGF121) versus maximum medical treatment. Gene Ther 2006 13: 1503-1511.
3. Muller OJ, Katus HA, and Bekeredjian R. Targeting the heart with gene therapy-optimized gene delivery methods. Cardiovasc Res 2007 73: 453-462.
4. Fleury S, Driscoll R, Simeoni E et al. Helper-dependent adenovirus vectors devoid of all viral genes cause less myocardial inflammation compared with first-generation adenovirus vectors. Basic Res Cardiol 2004 99: 247-256.
5. Jooss K, Yang Y, Fisher KJ, and Wilson JM. Transduction of dendritic cells by DNA viral vectors directs the immune response to transgene products in muscle fibers. J Virol 1998 72: 4212-4223.
6. Vassalli G, Bueler H, Dudler J et al. Adeno-associated virus (AAV) vectors achieve prolonged transgene expression in mouse myocardium and arteries in vivo: a comparative study with adenovirus vectors. Int J Cardiol 2003 90: 229-238.
7. Zhao J, Pettigrew GJ, Thomas J. et al. Lentiviral vectors for delivery of genes into neonatal and adult ventricular cardiac myocytes in vitro and in vivo. Basic Res Cardiol 2002 97: 348-358.
8. Niwano K, Arai M, Koitabashi N et al. Lentiviral vector-mediated SERCA2 gene transfer protects against heart failure and left ventricular remodeling after myocardial infarction in rats. Mol Ther 2008 16: 1026-1032.
9. Li Q, Guo Y, Xuan YT, et al. Gene therapy with inducible nitric oxide synthase protects against myocardial infarction via a cyclooxygenase-2-dependent mechanism. Circ Res 2003; 92: 741-8.
10. Pachori AS, Melo LG, Hart ML, et al. Hypoxia-regulated therapeutic gene as a preemptive treatment strategy against ischemia/reperfusion tissue injury. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 12282-7.
11. Hedman M, Hartikainen J, Syvanne M, et al. Safety and feasibility of catheter-based local intracoronary vascular endothelial growth factor gene transfer in the prevention of postangioplasty and in-stent restenosis and in the treatment of chronic myocardial ischemia: phase II results of the Kuopio Angiogenesis Trial (KAT). Circulation 2003; 107: 2677-83.
12. Stewart DJ, Hilton JD, Arnold JM, et al. Angiogenic gene therapy in patients with nonrevascularizable ischemic heart disease: a phase 2 randomized, controlled trial of Ad-VEGF121 (AdVEGF121) versus maximum medical treatment. Gene Ther 2006; 13: 1503-11.

13. Lehrman, S. Virus treatment questioned after gene therapy death. *Nature* 1999; 401: 517-8.
14. Ferrarini M, Arsic N, Recchia FA, et al. Adeno-associated virus-mediated transduction of VEGF165 improves cardiac tissue viability and functional recovery after permanent coronary occlusion in conscious dogs. *Circ Res* 2006; 98: 954-61.
15. Pacak CA, Mah CS, Thattaliyath BD, et al. Recombinant adeno-associated virus serotype 9 leads to preferential cardiac transduction in vivo. *Circ Res* 2006; 99: e3-e9.
16. Vinge LE, Raake RW, Koch WJ. Gene Therapy in Heart Failure. *Circ Res*. 2008;102:1458-1470.
17. Minamisawa, S, Hoshijima, M, Chu, G, et al. Chronic phospholamban-sarcoplasmic reticulum calcium ATPase interaction is the critical calcium cycling defect in dilated cardiomyopathy. *Cell* 1999; 99:313.
18. del Monte, F, Harding, SE, Dec, GW, et al. Targeting phospholamban by gene transfer in human heart failure. *Circulation* 2002; 105:904.
19. Hoshijima, M, Ikeda, Y, Iwanaga, Y, et al. Chronic suppression of heart-failure progression by a pseudophosphorylated mutant of phospholamban via in vivo cardiac rAAV gene delivery. *Nat Med* 2002; 8:864.
20. Iwanaga, Y, Hoshijima, M, Gu, Y, et al. Chronic phospholamban inhibition prevents progressive cardiac dysfunction and pathological remodeling after infarction in rats. *J Clin Invest* 2004; 113:727.
21. del Monte, F, Harding, SE, Schmidt, U, et al. Restoration of contractile function in isolated cardiomyocytes from failing human hearts by gene transfer of SERCA2a. *Circulation* 1999; 100:2308.
22. del Monte, F, Williams, E, Lebeche, D, et al. Improvement in survival and cardiac metabolism after gene transfer of sarcoplasmic reticulum Ca(2+)-ATPase in a rat model of heart failure. *Circulation* 2001; 104:1424.
23. Bristow, MR, Ginsburg, R, Minobe, W, et al. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 1982; 307:205.
24. Shah, AS, Lilly, E, Kypson, AP, et al. Intracoronary adenovirus-mediated delivery and overexpression of the β_2 -adrenergic receptor in the heart: Prospects for molecular ventricular assistance. *Circulation* 2000; 101:408.
25. Liggett, SB, Tepe, NM, Lorenz, JN, et al. Early and delayed consequences of beta(2)-adrenergic receptor overexpression in mouse hearts: critical role for expression level. *Circulation* 2000; 101:1707.
26. Shah, AS, White, DC, Emani, S, et al. In Vivo Ventricular Gene Delivery of a beta-Adrenergic Receptor Kinase Inhibitor to the Failing Heart Reverses Cardiac Dysfunction. *Circulation* 2001; 103:1311.
27. Roth, DM, Gao, MH, Lai, NC, et al. Cardiac-directed adenylyl cyclase expression improves heart function in murine cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 99:3099.
28. Weig, HJ, Laugwitz, KL, Moretti, A, et al. Enhanced cardiac contractility after gene transfer of V2 vasopressin receptors In vivo by ultrasound-guided injection or transcatheter delivery. *Circulation* 2000; 101:1578.
29. Lai NC, Roth DM, Gao MH et al. Hammond HK. Intracoronary delivery of adenovirus encoding adenylyl cyclase VI increases left ventricular function and cAMP-generating capacity. *Circulation*. 2000 Nov 7;102(19):2396-401.
30. Karl-Ludwig Laugwitz, Martin Ungerer, Torsten Schöneberg et al. Adenoviral Gene Transfer of the Human V2 Vasopressin Receptor Improves Contractile Force of Rat Cardiomyocytes. *Circulation* 1999;99:925-933.
31. Deb, A, Wang, S, Skelding, KA, et al. Bone marrow-derived cardiomyocytes are present in adult human heart: A study of gender-mismatched bone marrow transplantation patients. *Circulation* 2003; 107:1247.
32. Thum T, Galuppo P, Wolf C et al. MicroRNAs in the human heart: a clue to fetal gene reprogramming in heart failure. *Circulation* 2007; 116(3):258-67.
33. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116(2):281-97.
34. Ikeda S, Kong SW, Lu J et al. Altered microRNA expression in human heart disease. *Physiol Genomics* 2007;31(3):367-73.
35. Wienholds E, Kloosterman WP, Miska E et al. MicroRNA expression in zebrafish embryonic development. *Science* 2005 309:310-311.
36. Sayed D, Hong C, Chen IY et al. MicroRNAs play an essential role in the development of cardiac hypertrophy. *Circ Res* 2007 100:416-424.
37. Cheng Y, Ji R, Yue J et al. MicroRNAs are aberrantly expressed in hypertrophic heart. Do they play a role in cardiac hypertrophy? *Am J Pathol* 2007 170:1831-1840.
38. Thum T, Galuppo P, Wolf C et al. MicroRNAs in the human heart: a clue to fetal gene reprogramming in heart failure. *Circulation* 2007 116:258-267.
39. Sayed D, Hong C, Chen IY et al. MicroRNAs play an essential role in the development of cardiac hypertrophy. *Circ Res* 2007; 100: 416-24.
40. Thum T, Gross C, Fiedler J et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. *Nature* 2008; 456: 980-4.
41. Xiao J, Yang B, Lin H et al. Novel approaches for gene-specific interference via manipulating actions of microRNAs: examination on the pacemaker channel genes HCN2 and HCN4. *J Cell Physiol* 2007; 212: 285-92.
42. Chan JA, Krichevsky AM, Kosik KS. MicroRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells. *Cancer Res* 2005; 65: 6029-33.
43. Cheng AM, Byrom MW, Shelton J, Ford LP. Antisense inhibition of human miRNAs and indications for an involvement of miRNA in cell growth and apoptosis. *Nucleic Acids Res* 2005; 33: 1290-7.
44. Krutzfeldt J, Rajewsky N, Braich R et al. Silencing of microRNAs in vivo with 'antagomirs'. *Nature*. 2005 Dec 1;438(7068):685-9.
45. van Rooij E, Sutherland LB, Thatcher JE et al. Dysregulation of microRNAs after myocardial infarction reveals a role of miR-29 in cardiac fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 13027-32.
46. Thum T, Gross C, Fiedler J et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. *Nature* 2008; 456: 980-4.
47. Bonauer A, Carmona G, Iwasaki M et al. MicroRNA-92a controls angiogenesis and functional recovery of ischemic tissues in mice. *Science* 2009; 324: 1710-3.
48. Xiao J, Yang B, Lin H et al. Novel approaches for gene-specific interference via manipulating actions of microRNAs: examination on the pacemaker channel genes HCN2 and HCN4. *J Cell Physiol* 2007; 212: 285-92.
49. Menasché P, Hagege AA, Scorsin M, et al. Myoblast transplantation for heart failure. *Lancet* 2001; 357:279-80.
50. Jackson KA, Majka SM, Wang H, et al. Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. *J Clin Invest* 2001; 107: 1395-402.
51. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; 410: 701-5.
52. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med* 2001; 7: 430-6.
53. Leobon B, Garcin I, Menasché P et al. Myoblasts transplanted into rat infarcted myocardium are functionally isolated from their host. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 7808-11.

54. Amado LC, Saliaris AP, Schuleri KH, et al. Cardiac repair with intramyocardial injection of allogeneic mesenchymal stem cells after myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 11474-9.
55. Ventura C, Cantoni S, Bianchi F, et al. Hyaluronan mixed esters of butyric and retinoic acid drive cardiac and endothelial fate in term placenta human mesenchymal stem cells and enhance cardiac repair in infarcted rat hearts. *J Biol Chem*. 2007 May 11;282(19):14243-52.
56. Messina E, De Angelis L, Frati G, et al. Isolation and expansion of adult cardiac stem cells from human and murine heart. *Circ Res* 2004; 95: 911-21.
57. Schwartz RS. The politics and promise of stem-cell research. *N Engl J Med* 2006; 355: 1189-91.
58. Heil M, Ziegelhoeffer T, Mees B, Schaper W. A different outlook on the role of bone marrow stem cells in vascular growth: bone marrow delivers software not hardware. *Circ Res* 2004; 94: 573-4.
59. Lunde K, Solheim S, Aakhus S, et al. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 1199-209.
60. Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, et al, for the REPAIRAMI Investigators. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 1210-21.
61. Hyun-Jae, Hyo-Soo Kim, Shu-Ying Zhang et al. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial. *Lancet* 2004;363:751-56.
62. Chen L, Meyers D, Javorsky G, et al. Arg389Gly-beta1-adrenergic receptors determine improvement in left ventricular systolic function in nonischemic cardiomyopathy patients with heart failure after chronic treatment with carvedilol. *Pharmacogenet Genomics* 2007;17:941-9.
63. de Groote P, Helbecque N, Lamblin N, et al. Association between beta-1 and beta-2 adrenergic receptor gene polymorphisms and the response to beta-blockade in patients with stable congestive heart failure. *Pharmacogenet Genomics* 2005;15:137-42.
64. Sehnert AJ, Daniels SE, Elashoff M, et al. Lack of association between adrenergic receptor genotypes and survival in heart failure patients treated with carvedilol or metoprolol. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:644-51.
65. Littlejohn MD, Palmer BR, Richards AM, et al. Ile164 variant of beta2-adrenoceptor does not influence outcome in heart failure but may interact with beta blocker treatment. *Eur J Heart Fail* 2008;10:55-9.
66. Lobmeyer MT, Gong Y, Terra SG, et al. Synergistic polymorphisms of beta1 and alpha2C-adrenergic receptors and the influence on left ventricular ejection fraction response to beta-blocker therapy in heart failure. *Pharmacogenet Genomics* 2007;17:277-82.
67. Sawa J, Maqbool A, White HL, et al. Polymorphisms of adrenoceptors are not associated with an increased risk of adverse event in heart failure: a MERIT-HF Substudy. *J Card Fail*. 2009 Jun;15(5):435-41.
68. Liggett SB, Cresci S, Kelly RJ, et al. A GRK5 polymorphism that inhibits beta-adrenergic receptor signaling is protective in heart failure. *Nat Med* 2008;14:510-17.
69. Mcnamara DM, Holubkov R, Janosko K, et al. Pharmacogenetic interactions between beta-blocker therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2001;103:1644-8.
70. de Groote P, Helbecque N, Lamblin N, et al. Beta-adrenergic receptor blockade and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;6:17-21.
71. Mcnamara DM, Holubkov R, Postava L, et al. Pharmacogenetic interactions between angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2019-26.
72. Denus S, Zakrzewski-Jakubiak M, Dubé MP, et al. Effects of AGTR1 A1166C gene polymorphism in patients with heart failure treated with candesartan. *Ann Pharmacother* 2008;42:925-32.
73. Mcnamara DM, Tam SW, Sabolinski ML, et al. Aldosterone synthase promoter polymorphism predicts outcome in African Americans with heart failure: results from the A-HeFT Trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1277-82.
74. Taylor MR, Slavov D, Humphrey K, et al. Pharmacogenetic effect of an endothelin-1 haplotype on response to bucindolol therapy in chronic heart failure. *Pharmacogenet Genomics* 2009;19:35-43.
75. Oldham HG, Clarke SE. In vitro identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of R(+) and S(-)-carvedilol. *Drug Metab Dispos* 1997;25:970-7.
76. Pepper JM, Lennard MS, Tucker GT, Woods HF. Effect of steroids on the cytochrome P450D6-catalysed metabolism of metoprolol. *Pharmacogenetics* 1991;1:119-22.
77. Rau T, Heide R, Bergmann K, et al. Effect of the CYP2D6 genotype on metoprolol metabolism persists during long-term treatment. *Pharmacogenetics* 2002;12:465-72.
78. Wuttke H, Rau T, Heide R, et al. Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:429-37.
79. Giessmann T, Modess C, Hecker U, et al. CYP2D6 genotype and induction of intestinal drug transporters by rifampin predict presystemic clearance of carvedilol in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:213-22.
80. Sekino K, Kubota T, Okada Y, et al. Effect of the single CYP2C9*3 allele on pharmacokinetics and pharmacodynamics of losartan in healthy Japanese subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:589-92.
81. Hallberg P, Karlsson J, Kurland L, et al. The CYP2C9 genotype predicts the blood pressure response to irbesartan: results from the Swedish irbesartan left ventricular hypertrophy investigation vs. atenolol (SILVHIA) trial. *J Hypertens* 2002;20:2089-93.
82. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97: 3473-8.
83. Meissner K, Jedlitschky G, Zu Schwabedissen HM, et al. Modulation of MDRI (ABCB1) expression in human heart: by hereditary polymorphisms. *Pharmacogenetics* 2004;14:381-5.
84. Mason DA, Moore JD, Green SA, Liggett SB. A gain-of-function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human beta1-adrenergic receptor. *J Biol Chem* 1999;274:12670-4.
85. Terra SG, Pauly DF, Lee CR, Patterson JH, Adams KF, Schofield RS et al. beta-adrenergic receptor polymorphisms and responses during titration of metoprolol controlled release/extended release in heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77: 127-137.
86. Taylor MR, Bristow MR. The emerging pharmacogenomics of the beta-adrenergic receptors. *Congest Heart Fail* 2004; 10: 281-288.
87. Mialet PJ, Rathz DA, Petrashevskaya NN, et al. Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms confer differential function and predisposition to heart failure. *Nat Med* 2003;9:1300-5.
88. Villard E, Lalau JD, van Hooft IS, et al. A mutant renin gene in familial elevation of prorenin. *J Biol Chem* 1994;269:30307-12.
89. Fuchs S, Philippe J, Germain S, et al. Functionality of two new polymorphisms in the human renin gene enhancer region. *J Hypertens* 2002;20:2391-8.
90. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for

- half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86:1343-6.
91. Andersson B, Sylven C. The DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with increased mortality in idiopathic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:162-7.
92. Berge K, Bohn M, Berg K. DNA polymorphism at the locus for angiotensinogen I-converting enzyme in Norwegian patients with myocardial and controls. *Clin Genet* 1994;46:102-4.
93. Stangl K, Cascorbi I, Stangl V, et al. A1166C polymorphism of the angiotensin II type I receptor gene and risk of adverse events after coronary catheter interventions. *Am Heart J* 2000;140:170-5.
94. Cambien F, Poirier O, Nicaud V, et al. Sequence diversity in 36 candidate genes for cardiovascular disorders. *Am J Hum Genet* 1999; 65:183-91.
95. Lajemi M, Gautier S, Poirier O, et al. Endothelin gene variants and aortic and cardiac structure in never-treated hypertensives. *Am J Hypertens* 2001;14:755-60.
96. Charron P, Tesson F, Poirier O, et al. Identification of a genetic risk factor for idiopathic dilated cardiomyopathy. Involvement of a polymorphism in the endothelin receptor type A gene. CARDIGENE group. *Eur Heart J* 1999;20:1587-91.
97. Nicaud V, Poirier O, Behague I, et al. Polymorphisms of the endothelin-A and -B receptor genes in relation to blood pressure and myocardial infarction: the Etude Cas-Temoins sur l'Infarctus du Myocarde (ECTIM) Study. *Am J Hypertens* 1999;12:304-10.
98. Hingorani AD, Liang CF, Fatibene J, et al. A common variant of the endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) is a major risk factor for coronary artery disease in the UK. *Circulation* 1999;100:1515-20.
99. Nadaud S, Bonnardeaux A, Lathrop M, Soubrier F. Gene structure, polymorphism and mapping of the human endothelial nitric oxide synthase gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;198:1027-33.
100. Shastri BS. Pharmacogenetics and the concept of individualized medicine. *The Pharmacogenomics Journal* 2006; 6: 16-21.
101. Van Rooij et al. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure. *PNAS* 2006;28, 103(48): 18255-18260.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Giuseppe Limongelli
Seconda Università di Napoli
Ospedale Monaldi
80100 Napoli - Italia
Tel.: +390817062683
Fax: +390817064138
E-mail: limongelligiuseppe@libero.it

Significato della scintigrafia miocardica positiva nel paziente iperteso con coronarie indenni

Significance of the positive myocardial scintigraphy in the hypertensive patient with uninjured coronary artery

Salvatore Evola, Francesco Cuttitta, Giovanna Evola, Angelica Peritore, Daniela Di Lisi, Francesca Macaione, Mariacristina Meschisi, Giuseppina Novo, Salvatore Novo

Policlinico Universitario "P. GIACCONE", Dipartimento di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Palermo

Abstract

Introduzione e obiettivi: nel soggetto iperteso, spesso, a una scintigrafia miocardica positiva corrisponde un normale angiogramma coronarico. Il nostro studio era finalizzato a dimostrare in questi pazienti la presenza di alterazioni del microcircolo coronarico, valutato tramite scintigrafia miocardica, TIMI frame count (TFC), e Myocardial Blush Grade (MBG).

Materiali e metodi: 80 soggetti ipertesi (47 femmine e 33 maschi), mediante un'analisi retrospettiva, erano introdotti nel nostro studio. Tutti questi soggetti avevano avuto il tipico dolore toracico anginoso e tutti avevano eseguito la coronarografia che aveva rivelato un normale angiogramma coronarico. 13 soggetti normotesi (6 femmine e 7 maschi) con normale angiogramma coronarico erano introdotti nel nostro studio e assegnati al gruppo controllo.

Nel gruppo degli ipertesi erano individuati due sottogruppi: soggetti ipertesi con scintigrafia positiva e soggetti ipertesi con scintigrafia negativa.

Sulle immagini angiografiche di ciascun paziente, erano valutati il TIMI frame count (TFC), un metodo quantitativo per la valutazione del flusso arterioso coronarico, il Myocardial Blush Grade (MBG), una misura angiografica del livello di perfusione tissutale e il Total Myocardial Blush Score (TMBS), cioè la somma dei myocardial blush grades di ciascun territorio coronarico.

Risultati: Il TFC dei soggetti ipertesi era significativamente più alto ($p < 0,05$) rispetto a quello della popolazione controllo; Il MBG e il TMBS dei soggetti ipertesi erano significativamente più bassi ($p < 0,05$) rispetto a quelli della popolazione controllo. Il TFC dei soggetti ipertesi con scintigrafia positiva era significativamente più alto ($p < 0,05$) rispetto a quello dei soggetti ipertesi con scintigrafia negativa. Il TMBS e il MBG dei soggetti ipertesi con scintigrafia positiva erano significativamente più bassi ($p < 0,05$) sia rispetto a quelli dei soggetti ipertesi con scintigrafia negativa sia rispetto a quelli dei soggetti controlli.

Conclusioni: il soggetto iperteso con coronarie indenni presentava alterazioni del microcircolo coronarico molto probabilmente responsabili della scintigrafia positiva e valutabili tramite TFC e MBG.

Parole chiave: ipertensione, normale angiogramma coronarico, disfunzione micro vascolari.

Background and objective: in the hypertensive patient, often, a normal coronary angiogram corresponds to a positive myocardial scintigraphy. Our study aimed to demonstrate in these patients the presence of alterations of coronary microcirculation, valued through myocardial scintigraphy, TIMI frame count (TFC) and Myocardial Blush Grade (MBG).

Materials and methods: 80 hypertensive subjects (47 women and 33 men), through a retrospective analysis, were recruited into the study. All the subjects had presented the typical chest pain and all had performed the coronarography which hadn't revealed any pathology. 13 normotensive subjects (6 women and 7 men) with normal coronary angiography were recruited into the study; they were assigned as the control group. Two subgroups were individualized in the group of hypertensive subjects: hypertensive subjects with positive scintigraphy and hypertensive subjects with negative scintigraphy. The TIMI frame count (TFC), a quantitative method of assessing coronary artery flow, the Myocardial Blush Grade (MBG), an assessment of the level of tissue perfusion, and the Total Myocardial Blush Score (TMBS), the sum of the myocardial blush grades of each coronary territory, were evaluated on every patient's coronary angiograms.

Results: The TFC was significantly higher ($p < 0,05$) in hypertensive subjects than in control subjects. The MBG and the TMBS were significantly lower ($p < 0,05$) in hypertensive subjects than in control subjects. The TFC was significantly higher ($p < 0,05$) in hypertensive subjects with positive scintigraphy than in hypertensive subjects with negative scintigraphy. The MBG and the TMBS were significantly lower ($p < 0,05$) in hypertensive subjects with positive scintigraphy than in hypertensive subjects with negative scintigraphy and control subjects.

Conclusions: the hypertensive patients with normal coronary arteries showed dysfunction of coronary microcirculation, probably, responsible for the positive scintigraphy and evaluable through the TIMI Frame Count (TFC) and the Myocardial Blush Grade (MBG).

Key words: hypertension, diabetes, normal coronary angiography, microvascular dysfunction.

INTRODUZIONE

L'ipertensione arteriosa¹ è correlata sia con la cardiopatia ischemica conclamata^{2,3} sia con l'aterosclerosi preclinica (ispessimento medio-intimale carotideo).⁴ Infatti, l'ipertensione arteriosa causa shear stress di parete e disfunzione endoteliale^{5,6} e conseguentemente ispessimento medio-intimale carotideo e aterosclerosi.^{7,8} Inoltre numerosi studi hanno dimostrato un'importante relazione tra ispessimento medio intinale carotideo, disfunzione endoteliale e rischio cardiovascolare.^{9,10,11} Nella diagnosi di stenosi coronarica¹² un ruolo importante può essere svolto dalla scintigrafia miocardica perfusionale.¹³ Infatti, questa tecnica di imaging valuta la perfusione miocardica regionale in condizioni di riposo e sotto stress, attraverso l'iniezione di radiotraccianti che si accumulano proporzionalmente al flusso miocardico. Quindi la zona di miocardio supplita da un vaso coronarico stenotico apparirà come una zona di relativa ipocaptazione del tracciante rispetto alla zona di miocardio supplita da un vaso normale. Tuttavia, in accordo a quanto dimostrano numerosi studi in pazienti ipertesi, con o senza ipertrofia ventricolare sinistra, e con angina pectoris,^{14,15} la scintigrafia miocardica perfusionale spesso mostra risultati falsamente positivi, probabilmente determinati da anomalie nel microcircolo coronarico.¹⁶⁻¹⁹

Nonostante tali osservazioni, molti autori sostengono che la comparsa di difetti di perfusione da stress evidenziati con la scintigrafia negli ipertesi senza aterosclerosi coronarica, oltre a non essere espressione di coronaropatia, non sono in molti casi espressione nemmeno di ischemia: viene limitata così l'accuratezza diagnostica della scintigrafia nel paziente iperteso.²⁰

Il nostro studio era finalizzato a dimostrare la presenza di alterazioni del microcircolo nel paziente iperteso con scintigrafia positiva ma con arterie coro-

nariche indenni. In particolare i risultati della scintigrafia miocardica perfusionale erano confrontati con la stima del flusso coronarico ottenuta utilizzando il TIMI frame count (TFC)^{21,22} e con la stima del livello di perfusione tissutale ottenuta utilizzando il Myocardial Blush Grade (MBG).²³

POPOLAZIONE E METODI

Popolazione studio

80 soggetti ipertesi (47 femmine e 33 maschi; età media 63,5 +/- 11), ricoverati tra il gennaio del 2004 e il maggio del 2010 presso la nostra U.O. di Cardiologia, erano introdotti nel nostro studio. Questi soggetti ipertesi presentavano le seguenti caratteristiche: 47 pazienti avevano eseguito il test da sforzo (61% positivi, 30% dubbi, 9% negativi), mentre 43 la scintigrafia (67% positiva, 33% negativa). Tutti avevano avuto il tipico dolore anginoso e tutti avevano eseguito la coronarografia che non aveva rivelato alcuna patologia. Inoltre 15 soggetti normotesi (6 femmine e 7 maschi; età media 69 +/- 8,7) con normale angiogramma coronarico erano introdotti nel nostro studio e assegnati al gruppo controllo.

Infine nel gruppo degli ipertesi erano individuati due sottogruppi: soggetti ipertesi con scintigrafia positiva e soggetti ipertesi con scintigrafia negativa.

Tecniche

Sulle immagini angiografiche di ciascun paziente, archiviate su un idoneo supporto digitale, erano valutati il TIMI frame count^{21,22} e il Myocardial Blush Grade.²³

Il TIMI frame count (TFC), metodo quantitativo per la valutazione del flusso arterioso coronarico, era

definito come il numero di fotogrammi (frames) necessari al mezzo di contrasto, iniettato durante l'esame coronarografico, per raggiungere e opacizzare un "landmark" distale prefissato. Era valutato sui tre rami coronarici principali (IVA = arteria interventricolare anteriore; CX = arteria circonflessa; RCA = arteria coronarica destra), utilizzando il protocollo descritto da Gibson e collaboratori con correzione, qualora necessario per l'eccessiva lunghezza rispetto agli altri vasi coronarici, dei valori ottenuti sull'IVA.

Il Myocardial Blush Grade (MBG), misura angiografica del livello di perfusione tissutale, era definito nel modo seguente: MBG 0, blush assente o minimo; MBG 1, colorazione del microcircolo presente e blush persistente fino alla successiva iniezione; MBG 2, blush fortemente persistente alla fine del washout; MBG 3, normale aspetto a vetro smerigliato del blush e debolmente persistente alla fine del washout. Era valutato sui tre rami coronarici principali (IVA = arteria interventricolare anteriore; CX = arteria circonflessa; RCA = arteria coronarica destra), seguendo scrupolosamente il protocollo descritto da Gibson e collaboratori.

Inoltre era valutato il Total Myocardial Blush Score (TMBS),²⁴ cioè la somma dei myocardial blush grades di ciascun territorio coronarico.

Analisi statistica

I dati clinici e di laboratorio erano espressi come media $\pm$ 1 deviazione standard. Per determinare la significatività statistica delle differenze tra variabili continue nei sottogruppi analizzati era utilizzato il t-test di Student; un valore di $p < 0,05$ era considerato significativo.

Risultati

Il TIMI frame count (TFC) dei soggetti ipertesi era significativamente più alto rispetto a quello della popolazione controllo (Tabella 1).

Il Myocardial Blush Grade (MBG) e Total Myocardial Blush Score (TMBS) dei soggetti ipertesi erano signifi-

cativamente più bassi rispetto a quelli della popolazione controllo (Tabella 2).

Nel sottogruppo di soggetti ipertesi con scintigrafia positiva erano valutati il TFC e il MBG dell'arteria responsabile del difetto di perfusione, e questi erano confrontati con il TFC e il MBG di IVA, CX, e RCA dei soggetti con scintigrafia negativa.

In tutti e tre i casi il TIMI frame count (TFC) del difetto di perfusione era significativamente più alto (Tabella 3).

In tutti e tre i casi il Myocardial Blush Grade (MBG) del difetto di perfusione era significativamente più basso (Tabella 4).

Inoltre il Total Myocardial Blush Score (TMBS) dei soggetti con scintigrafia positiva era significativamente più basso sia rispetto a quello dei soggetti con scintigrafia negativa (Tabella 5) sia rispetto a quello dei soggetti controlli (Tabella 6).

Discussione

La differenza in TFC, MBG e TMBS tra la popolazione controllo e i soggetti ipertesi dimostrava che l'ipertensione, era responsabile di alterazioni a carico del microcircolo coronarico precoci rispetto allo sviluppo della patologia aterosclerotica e coinvolte nel determinismo del dolore anginoso.

La differenza in TFC, MBG e TMBS tra i soggetti ipertesi con scintigrafia positiva e quelli sia con scintigrafia negativa sia controllo dimostrava che:

1. i soggetti ipertesi con scintigrafia positiva avevano una maggiore alterazione del microcircolo coronarico rispetto a quelli con scintigrafia negativa;
2. la scintigrafia miocardica era un test diagnostico non invasivo, riproducibile, appropriato nel rivelare alterazioni precoci del microcircolo coronarico.

Numerosi studi avvaloravano questi risultati confermando che al difetto di perfusione corrispondeva un'effettiva riduzione della riserva coronarica misurata con il doppler intracoronarico²⁵ e avvalorando il ruolo della scintigrafia negli ipertesi, anche per la diagnosi di malattia coronarica.²⁶

Tabella 1. TFC: ipertesi vs controlli.

	soggetti ipertesi n. 80	controlli n. 13	P value
cTFC* IVA ¹	25 ± 7,7	16,4 ± 3,9	0,0002
TFC** CX ²	25,9 ± 6,5	19,8 ± 4	0,0015
TFC RCA ³	18,6 ± 6,7	14,7 ± 4,6	0,0465

cTFC* = corrected TIMI frame count; TFC** = TIMI frame count;
IVA¹ = arteria interventricolare anteriore; CX² = arteria circonflessa; RCA³ = arteria coronarica destra.

Tabella 2. MBG e TMBS: ipertesi vs controlli.

	soggetti ipertesi n. 80	controlli n. 13	P value
MBG* IVA ¹	2,51 ± 0,50	2,84 ± 0,37	0,0252
MBG CX ²	2,43 ± 0,49	2,84 ± 0,37	0,0049
MBG RCA ³	2,31 ± 0,46	2,76 ± 0,43	0,0014
TMBS**	7,26 ± 1,27	8,46 ± 0,66	0,0013

MBG* = Myocardial Blush Grade; TMBS** = Total Myocardial Blush Score; IVA¹ = arteria interventricolare anteriore; CX² = arteria circonflessa; RCA³ = arteria coronarica destra.

Tabella 3. TFC: scintigrafia positiva vs scintigrafia negativa.

		TFC difetto di perfusione (scintigrafia positiva) n. 26	P value
cTFC* IVA ¹	23,7 ± 10	31,66 ± 5,9	0,0046
scintigrafia negativa n. 14			
TFC** CX ²	24,7 ± 7	31,66 ± 5,9	0,0023
scintigrafia negativa n. 14			
TFC RCA ³	17,3 ± 5	31,66 ± 5,9	0,0001
scintigrafia negativa n. 14			

cTFC* = corrected TIMI frame count; TFC** = TIMI frame count; IVA¹ = arteria interventricolare anteriore; CX² = arteria circonflessa; RCA³ = arteria coronarica destra.

Tabella 4. MBG: scintigrafia positiva vs scintigrafia negativa.

		MBG difetto di perfusione (scintigrafia positiva) n. 26	P value
MBG* IVA ¹	2,57 ± 0,5	2,11 ± 0,3	0,0009
scintigrafia negativa n. 14			
MBG CX ²	2,43 ± 0,5	2,11 ± 0,3	0,0162
scintigrafia negativa n. 14			
MBG RCA ³	2,43 ± 0,5	2,11 ± 0,3	0,0162
scintigrafia negativa n. 14			

MBG* = Myocardial Blush Grade; IVA¹ = arteria interventricolare anteriore; CX² = arteria circonflessa; RCA³ = arteria coronarica destra.

Tabella 5. TMBS: scintigrafia positiva vs scintigrafia negativa.

	scintigrafia positiva n. 26	scintigrafia negativa n. 14	P value
TMBS**	6,42 ± 0,8	7,43 ± 1,2	0,0033

TMBS** = Total Myocardial Blush Score.

Tabella 6. TMBS: scintigrafia positiva vs controlli.

	scintigrafia positiva n. 26	controlli n. 15	P value
TMBS**	6,42 ± 0,85	8,46 ± 0,66	< 0,0001

TMBS** = Total Myocardial Blush Score.

Infine quanto ottenuto era un'ulteriore conferma che:

1. il TIMI frame count (TFC) potrebbe essere un utile parametro per valutare le alterazioni microvascolari coronariche;
2. il Myocardial Blush Grade (MBG) (così anche il Total Myocardial Blush Score-TMBS) potrebbe essere un affidabile marker di disfunzione del microcircolo ben correlato con il TFC e la scintigrafia miocardica.

Bibliografia

1. 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;28:1462-536.
2. Wilson Pwf, Kannel Wb: Hypertension, other risk factors, and the risk of cardiovascular disease. In: LARAGH JH, BRENNER BM (eds): Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management, 2nd edition. New York: Raven Press, 1995:99-114.
3. Neaton Jd, et al. Impact of systolic and diastolic blood pressure on cardiovascular mortality. In: LARAGH JH, BRENNER BM (eds): Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management, 2nd edition. New York: Raven Press, 1995: 127-144.
4. Gariepy J, Levenson J, Heudes D, Simon A, and The Groupe De Prévention Cardiovasculaire En Medicine Du Travail: Evidence for in vivo carotid and femoral wall thickening in human hypertension. Hypertension 1993;22:111-118.
5. Taddei S et al. Vasodilatation to bradykinin is mediated by an ouabain-sensitive pathway as a compensatory mechanism for impaired nitric oxide availability in essential hypertensive patients. Circulation 1999;100:1400-14005.
6. Žižek B, Poredoš P. Endothelial dysfunction in hypertensive patients and in normotensive offspring of subjects with essential hypertension. Heart 2001;85:215-217.
7. Luisiani L, Visona A, Pagnan A: Noninvasive study of arterial hypertension and carotid atherosclerosis. Stroke 1990;21:410-414.
8. Schmid-Schonbein H, Perktold K: Physical factors in the pathogenesis of atheroma formation. In: KAPLAN L (Ed): Brain ischemia. Berlin: Springer-Verlag, 1995:185-213.
9. Corrado E, Muratori I, Tantillo R, et al. Relationship between endothelial dysfunction, intima media thickness and cardiovascular risk factors in asymptomatic subjects. Int Angiol 2005;24:52-58.
10. Corrado E, Rizzo M, Coppola G, Muratori I, Carella M, Novo S. Endothelial dysfunction and carotid lesions are strong predictors of clinical events in patients with early stages of atherosclerosis: a 24-month follow-up study. Coron Artery Dis 2008;19:139-144.

11. Novo S, Visconti CI, Amoroso Gr, et al. Asymptomatic carotid lesions add to cardiovascular risk prediction. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010 Mar 25. [Epub ahead of print].
12. Novo S, et al: Ipertensione arteriosa e patologia cardiaca. Linee guida diagnostico-terapeutiche a cura della commissione congiunta ANMCO-SIC-SIIA. G. Ital Cardiol 1999;29:341-356.
13. Gibbons RJ. Myocardial perfusion imaging. Heart 2000;83:355.
14. Novo S, Barbagallo M, Abrignani MG et al. Increased prevalence of cardiac arrhythmias and transient episodes of myocardial ischemia in hypertensives with left ventricular hypertrophy but without clinical history of coronary heart disease. Am J Hypertension 1997;10:843-851.
15. Novo S, Longo B, Liquori M, Nardi E, et al. Cardiac arrhythmias and transient episodes of myocardial ischemia in hypertensives with or without left ventricular hypertrophy. J. Hypertension 1992; 10 (Suppl. 4): S21/P32.
16. Zoneraich et al. Dysfunction of small coronary vessels in hypertensive patients with normal angiograms. Am J Cardiol 1995;1:746-747.
17. Virdis A, Ghiadoni L, Lucarini A, Di Legge V, Taddei S, Salvetti A: Presence of cardiovascular structural changes in essential hypertensive patients with coronary microvascular disease and effect of long-term treatment. Am J Hypertens 1996;9:361-369.
18. Xiaoying L, et al. Characteristics of coronary microvascular lesions in autopsied elderly with hypertensive left ventricular hypertrophy. Chin Med J 2002;115:658-663.
19. Boudier Ha. Hypertension and microcirculation. Arch Mal Coeur Vaiss 2002 Sep; 95 Spec No 6: 17-22.
20. Fedele F, Romano S. Ipertensione e circolo coronarico. Ital Heart J 2000;1:13-16.
21. Gibson M et al. TIMI frame count: a quantitative method for assessing coronary artery flow. Circulation 1996;93:879-888.
22. Gibson M et al. Relationship between TIMI frame count and clinical outcomes after thrombolytic administration. Circulation 1999;99:1945-1950.
23. Gibson CM, Cannon CP, et al. For the TIMI 10B investigators. The relationship of the TIMI myocardial perfusion grades to mortality following thrombolytic administration. Circulation 2000;101:125-130.
24. Atmaca Y, et al. Angiographic evaluation of myocardial perfusion in patients with syndrome X. Am j Cardiol. 2005; 96(6): 803-805.
25. Aguirre C, et al. Segmentary coronary reserve in hypertensive patients with LVH, gamma-graphic ischemia and normal coronary angiography. Eur Heart J 1993;14:25-31.
26. Elhendy A. Impact of Hypertension on the accuracy of exercise stress scintigraphy for the diagnosis of coronary artery disease. Heart 2001;85:655-661.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Francesco Cuttitta
Via Roccaforte 50
90030 Godrano (PA)
Tel.: +393282760680
E-mail: francesco_cuttitta@libero.it

Scintigrafia miocardica perfusionale: follow-up della cardiopatia ischemica cronica

Giovanni Scrima,
Maria Teresa Spinnler

*SC di Cardiologia, Ospedale Santa Croce
di Moncalieri (TO)*

Abstract

La scintigrafia miocardica perfusionale, con il test ergometrico e l'ecocardiografia da stress, consentono una valutazione diagnostica e prognostica dei pazienti con cardiopatia ischemica cronica e permettono una diagnosi accurata del dolore toracico.

Nell'ultimo ventennio la metodica scintigrafica si è lentamente e progressivamente evoluta grazie alla tecnica tomografica, all'acquisizione "gated" e all'utilizzo di nuovi radiofarmaci tecnezati. Ciò ha permesso di migliorare l'accuratezza diagnostica (la sensibilità e specificità sono circa del 85%), riducendo anche l'esposizione a radiazioni del paziente.

Scopo di questo lavoro è di puntualizzare l'utilità e le indicazioni dei test con radionuclidi in cardiologia confrontandoli con i test diagnostici storici (test ergometrico e ecostress) e le metodiche emergenti quali la risonanza magnetica e l'angioTAC coronarica multistrato.

Il test ergometrico, quando eseguibile, grazie anche alla capacità di stratificazione prognostica, rimane il test di I livello, mentre la scintigrafia miocardica e l'ecostress sono indicativamente test di secondo livello con valore di accuratezza diagnostica comunque notevolmente superiore al test ergometrico.

Le metodiche emergenti non hanno, per il momento, alcuna indicazione all'utilizzo routinario.

Una più attenta valutazione dell'indicazione agli esami con radioisotopi può non solo migliorare la loro accuratezza diagnostica ma anche ridurre i costi, le liste d'attesa e l'esposizione a radiazioni ionizzanti dell'intera popolazione

Key words: coronary artery disease; risk assessment; myocardial scintigraphy.

INTRODUZIONE E CENNI STORICI

Marcel Proust affermava che tutto ciò che i medici sanno è stato loro insegnato dai malati. Questa frase potrebbe essere modificata affermando che "quasi" tutto ciò che i cardiologi conoscono sulla perfusione miocardica è stato loro insegnato dalla scintigrafia miocardica perfusionale.

L'apprezzamento nei confronti di questa tecnica non deve però essere acritico in quanto, seppur sia una risorsa di grande accuratezza diagnostica e prognostica, le indicazioni all'esame devono essere maggiormente rispettate, secondo quanto definito dalle società scientifiche che indicano la scintigrafia miocardica perfusionale come un test di II livello.

Per ottenere una scintigrafia miocardica perfusio-

nale si utilizzano radionuclidi che entrano nelle cellule miocardiche in relazione al flusso coronarico con meccanismo attivo per il tallio (Tl-201) e passivo per i radiofarmaci marcati con tecnezio-99m (Tc-99m), ovvero sestaMIBI e tetrofosmina.

Il primo a utilizzare radionuclidi in cardiologia fu il dott. Prinzmetal che nel 1948, avvalendosi di un contatore Geiger, iniettò albumina marcata e dalla curva attività-tempo ottenuta ricavò dati sul tempo di transito, sulla gittata cardiaca e sul calcolo dei volumi ventricolari. Vennero testati successivamente alcuni radionuclidi, tra cui il rubidio-87, che permise di ottenere nel 1964 la prima scintigrafia perfusionale.

L'evoluzione successiva si è orientata su due versanti: da una parte la creazione e lo sviluppo della moderna gamma camera, così che, gradatamente, l'acquisizione in tecnica planare (3 proiezioni) è stata

sostituita dalla tecnica tomografica di emissione a fotone singolo (SPECT) con software dedicati sempre più sofisticati; dall'altra l'utilizzo di nuovi radionuclidi, tra cui il Tl-201, che negli anni Ottanta ha consentito il diffondersi delle tecniche nucleari nella pratica clinica per la diagnosi e follow-up della cardiopatia ischemica cronica.

Risale infatti agli anni Ottanta-Novanta la grossa mole di studi sull'accuratezza diagnostica e prognostica della scintigrafia miocardica perfusionale ancora oggi di riferimento per la comunità scientifica cardiologica.

In base ai dati pubblicati la sensibilità e la specificità del test erano definite rispettivamente 80% e 70%, con un valore predittivo negativo molto elevato (circa 98%).

Gli stessi valori infatti sono stati riportati nelle Linee Guida dell'ACC-AHA sull'utilizzo delle metodiche diagnostiche d'imaging del 2003 che rimangono a tutt'oggi le ultime linee guida sull'argomento. La quasi totalità degli studi considerati dalla task force per certificare i dati di accuratezza della scintigrafia miocardica sono stati però eseguiti con tecnica planare utilizzando il Tl-201 e pertanto con valori di sensibilità e specificità lievemente inferiori allo standard attuale. Infatti utilizzando radiofarmaci tecneziati, l'acquisizione delle immagini sincronizzata all'elettrocardiogramma (gated) e la tecnica tomografica, i valori di sensibilità e specificità attualmente sono circa dell'85% anche nei pazienti di sesso femminile e negli obesi, che prima dell'evoluzione dell'ultimo decennio costituivano il gruppo di pazienti che creava i maggiori problemi di interpretazione delle immagini.^{1,2}

EVOLUZIONE DELLA METODICA

Come già accennato le nuove tecnologie utilizzano non più sistemi di acquisizione in tecnica planare ma metodi tomografici cui si è aggiunta negli anni Novanta la modalità gated che prevede l'acquisizione delle immagini sincrone all'ECG. Sono esclusi dall'acquisizione gated pazienti con fibrillazione atriale o numerose

extrasistoli ventricolari e/o sopraventricolari. La modalità gated permette di ottenere dati quantitativi su volumi, frazione di eiezione, cinesi segmentaria e globale del ventricolo sinistro, nonché immagini dinamiche delle pareti ventricolari (cine loop) cosicché il pattern di perfusione durante l'esercizio può essere confrontato con la funzione contrattile regionale a riposo, cioè nel momento in cui vengono acquisite le immagini a circa 30min dall'iniezione del tracciante.

In definitiva ciò che vediamo nelle immagini è la perfusione al momento dell'iniezione da stress e nel complesso (motion regionale, globale, ispessimento parietale, volumi e frazione di eiezione) lo stato funzionale a riposo al momento dell'acquisizione a 15-30min dalla fine dello stress test.

Lo studio combinato della perfusione e della funzione è un altro degli elementi che ha contribuito al miglioramento dell'accuratezza diagnostica dell'esame e in particolare della sua specificità poiché, per esempio, il rilievo di un preservato ispessimento parietale in aree con difetto di captazione irreversibile consente di distinguere un artefatto da attenuazione da un pregresso infarto miocardico, riducendo in tal modo il numero dei falsi positivi. Inoltre la presenza di un eventuale deficit di funzione contrattile regionale nell'acquisizione post-stress può essere segno di stunning post-ischemico e pertanto diventa un elemento utile per identificare pazienti con coronaropatia estesa; lo stesso significato assume l'incremento dei volumi post stress.

La gated SPECT rende inoltre più agevole l'interpretazione delle alterazioni perfusorie settali in pazienti con blocco di branca sinistro completo.³⁻⁵

Il Tl-201, fatta eccezione per gli studi di vitalità miocardica, è stato praticamente sostituito dai radiofarmaci tecneziati che, grazie alle loro proprietà fisiche, permettono un notevole miglioramento della qualità delle immagini riducendo anche l'esposizione del paziente alle radiazioni.

Infatti, un altro elemento che ha contribuito al miglioramento della qualità delle immagini è la maggior energia di emissione di raggi gamma dei farmaci tecneziati, pari a 140KeV, rispetto al Tl-201 i cui diversi fotoni hanno energia intorno a 70 KeV (Tabb. 1, 2).

Tabella 1. *Tallio.*

Catione monovalente con proprietà biologiche simili al potassio
Emivita di 72 ore
Emissione raggi X di 80KeV
Picco di concentrazione miocardica a 5 min dall'iniezione EV
Sistema di trasporto attraverso pompa Na^{+}/K^{+} (dipendente dalla differenza di concentrazione del TI)
Estrazione di primo passaggio dell'85%
Rapida clearance dal comparto intravascolare
La redistribuzione ha inizio 15 min dopo l'iniezione EV

Tabella 2. *Sestamibi e tetrofosmina marcati con tecnezio.*

Catione liposolubile
Emivita di 6 ore
Emissione raggi X 140KeV
Captazione passiva
Minima e non significativa redistribuzione
Estrazione di primo passaggio di circa 60%

Contrariamente a quello che si potrebbe pensare, nonostante la maggior energia di emissione di raggi gamma, con i radiofarmaci tecneziati si ottiene una netta riduzione dell'esposizione alle radiazioni per il paziente.⁶

Quindi le innovazioni avvenute gradatamente tra la fine degli anni Novanta e oggi hanno permesso di ottenere con gli esami scintigrafici eseguiti con tecnica tomografica, gated e farmaci tecneziati, un miglioramento generale dell'accuratezza diagnostica, della sensibilità, ma soprattutto della specificità. Sono nettamente ridotti gli artefatti da attenuazione frequenti negli obesi e nelle donne, nelle quali la scintigrafia ha attualmente raggiunto lo stesso valore diagnostico e prognostico dell'ecostress.^{7,8}

I valori attuali di sensibilità e specificità oscillano tra 80-85%, fermo restando l'elevata capacità di stratificazione prognostica.^{9,10}

Nuovi test diagnostici hanno cercato di mettere in ombra la scintigrafia e tra questi soprattutto l'angio CT coronarica multistrato, la valutazione del calcio score coronarico e la risonanza magnetica (RMN).

Tali test sembrano possedere un'accuratezza diagnostica lievemente migliore ma al momento i dati della letteratura, come confermato dalle recenti linee guida sulla rivascolarizzazione miocardica, indicano l'angio-TAC coronarica in classe di raccomandazione II livello di evidenza B nell'iter diagnostico della coronaropatia nei pazienti con rischio basso e/o intermedio e III B e III C nei soggetti asintomatici o ad alto rischio. La RMN è rigorosamente in classe III B e III C in tutte le categorie di pazienti. Pertanto non sono ancora da considerarsi per l'utilizzo routinario neanche per la valutazione prognostica del paziente (Tab. 3).¹¹

Ciò nonostante l'utilizzo dell'angio CT continua ad aumentare. È un test con accuratezza diagnostica (sensibilità 94% - specificità 85% - valore predittivo negativo 95%) e capacità di stratificazione prognostica apparentemente sovrapponibile o, secondo alcuni, lievemente superiore alla scintigrafia miocardica perfusionale, limitato però dall'impossibilità di fornire indicazioni funzionali. Come noto, infatti, la risposta funzionale di una lesione non dipende solo dal grado di stenosi e/o dalla quantità di calcio in essa contenuta ma anche dal circolo collaterale e dall'integrità endoteliale.¹⁰

Si deve ancora considerare che nonostante il tentativo di ottimizzare la dose radiante con modulazione della corrente del tubo radiogeno la dose effettiva cui è esposto il paziente in caso di CT può giungere a circa 10-15 mSv a cui si deve aggiungere, nell'eventualità di indicazione a studio coronarografico, la dose della coronarografia e dell'eventuale successiva angioplastica coronarica. La dose effettiva arriverebbe a circa 50 mSv.

I pochi dati a disposizione sul confronto dei costi della scintigrafia miocardica verso l'angio CT in pazienti con sospetta coronaropatia sono forniti da fonti amministrative che affermano che i costi della scintigrafia sarebbero superiori del 25% rispetto all'angio CT.

Il motivo del costo più elevato sarebbe il maggior ricorso all'esecuzione di angiografia per i pazienti sottoposti a scintigrafia miocardica. Questi dati hanno però valore limitato in quanto non derivano da studi randomizzati.^{10,12}

Tabella 3.¹¹ Indicazioni dei differenti test diagnostici di coronaropatia e loro valore prognostico.

Asintomatici		Sintomatici			Valore prognostico di risultato positivo	Valore prognostico di risultato negativo
Probabilità pre test di coronaropatia						
		bassa	Intermedia	alta		
Test anatomici						
Coronarografia	III A	IIIA	IIb A	I A	I A	I A
Angio-CT	III B	IIbB	IIa B	IIIB	IIb B	IIa B
Angio RMN	III B	IIIB	III B	IIIB	III C	III C
Test funzionali						
Ecostress	III A	IIIA	IA	IIIA	I A	I A
Scintigrafia perfusionale	III A	IIIA	IA	IIIA	I A	I A
Stress RMN	III B	IIIC	IIa B	IIIB	IIa B	IIa B
PET perfusionale	III B	IIIC	IIa B	IIIB	IIa B	IIa B

Cenni di radioprotezione

I detrattori dell'imaging cardiaco nucleare enfatizzano il problema dell'esposizione alle radiazioni ionizzanti che però, come emerge dalla letteratura, è difficilmente quantificabile.

Le comunità scientifiche radiologiche e cardiologiche hanno stilato un atteggiamento omogeneo per quanto riguarda le indicazioni all'esecuzione dell'imaging cardiaco nucleare di seguito elencato.

Come emerge da numerosi dati di letteratura soprattutto americani, il ricorso della comunità medica all'utilizzo di metodiche radiodiagnostiche è andato progressivamente aumentando nel corso dell'ultimo ventennio e si stima che nel periodo 1980-2006 la dose radiante collettiva ricevuta dalla popolazione sia aumentata del 700%. Tra le metodiche maggiormente utilizzate la tomografia computerizzata (CT) raggruppa il 50% della dose collettiva; di cui almeno l'1,5% è stato calcolato derivare dall'utilizzo della CT cardiaca.

Le metodiche nucleari sono responsabili del 25% della dose collettiva e nello specifico le metodiche d'imaging cardiaco rappresentano l'85% del succitato 25%.

Il rischio associato all'esposizione alle radiazioni ionizzanti è stato oggetto di molte analisi ed è stato riassunto dalla Science Advisory dell'AHA nel 2009.¹³

In sintesi le conseguenze biologiche delle radiazioni ionizzanti possono essere di tipo deterministico o stocastico.

Il parametro utilizzato in letteratura per valutare il rischio degli effetti biologici in seguito all'esposizione alle radiazioni ionizzanti è la dose effettiva (E) espressa in milliSievert (mSv).

Gli effetti deterministici dipendono dalla dose assorbita dal tessuto e le manifestazioni potrebbero essere per esempio l'epilazione, l'eritema fino a giungere a lesioni più profonde e gravi.

Gli effetti stocastici sono conseguenze probabilistiche, ipotetiche, indipendenti dalla dose e possono manifestarsi con malattie neoplastiche a distanza variabile dall'esposizione (10-40 anni).¹³

L'ultimo report del 2006 del National Research Council of the National Academies sugli effetti biologici delle radiazioni ionizzanti afferma che non esiste un valore soglia oltre al quale si possono manifestare malattie neoplastiche ma il rischio aumenta linearmente con la dose. Ricordiamo che tale affermazione è l'opi-

nione di esperti. Inoltre alcuni lavori scientifici hanno mostrato che individui esposti tra il 1950 e il 2000 a una dose effettiva (E) cumulativa < a 100mSv (un Rx torace equivale a un E di 0,02mSv), hanno un rischio di sviluppare tumori solidi che non è statisticamente differente rispetto a una popolazione non a rischio.^{14,15}

In realtà è opportuno rammentare, come segnalato in letteratura, che l'utilizzo dell'angio CT-coronarica aumenta di 20 volte il rischio di sviluppare malattie neoplastiche nei pazienti di sesso femminile con età intorno ai 20 anni (1 su 143) rispetto a soggetti di età maggiore di 80 anni (1 su 3261). Tale rischio sembra diminuire con l'utilizzo del tubo radiogeno con modulazione della corrente che riduce l'esposizione alle radiazioni ionizzanti.¹⁶

Il messaggio che emerge da questi ultimi dati è che uno tra gli elementi più importanti da considerare nell'iter diagnostico dei nostri pazienti è l'età, in quanto la dose cumulativa di 100mSv, considerata dose di allerta nei soggetti giovani, può essere più facilmente raggiunta negli anni ma, soprattutto vi è tempo sufficiente perché le lesioni neoplastiche si manifestino.

Vi è una difficoltà oggettiva nel dimostrare gli effetti biologici delle radiazioni per diversi motivi: innanzi-

tutto bisogna ricordare che il singolo individuo è esposto naturalmente a una dose media di radiazioni di circa 3 mSv che derivano da raggi cosmici e altre fonti naturali,^{7,17} le neoplasie indotte da radiazioni sono indistinguibili da quelle generate da processi biologici o altri agenti carcinogeni e ogni individuo ha un rischio intrinseco di sviluppare malattie neoplastiche.

Numerosi dati della letteratura indicano, per esempio, che il rischio relativo per lo sviluppo del carcinoma della mammella di una coronaro-angio CT è circa 1 ed è sicuramente inferiore ad altri fattori di rischio per il carcinoma della mammella come la familiarità che va da 2,1 fino a 3,6.¹⁸

Ancora, confrontando i rischi di sviluppare malattie neoplastiche in seguito all'esposizione a radiazioni dalle più comuni metodiche d'immaging (CT, scintigrafia perfusionale) con il rischio legato alle normali attività quotidiane, emerge che l'esposizione al fumo passivo e il rischio di perire in seguito a un incidente automobilistico sono rispettivamente circa 10 e 20 volte superiori rispetto all'esposizione di una dose effettiva (E) di 10mSv (Tab. 4).¹³

Estremamente importante è confrontare il rischio di sviluppo di malattie neoplastiche conseguenti

Tabella 4.¹³ Stima del rischio di sviluppare malattie neoplastiche per esposizione a radiazioni ionizzanti o rischio di morte durante le attività quotidiane.

Esposizione	Stima del rischio di neoplasie o morte (x 1000 individui)
1mSv (TC calcium score)	0,05
10mSv (angio-CT coronarica, coronarografia, Scintigrafia miocardica perfusionale s/r)	0,5
100mSv definizione di bassa esposizione a radiazioni ionizzanti	5
Neoplasia fatale per cause naturali	212
Fumo passivo	
- bassa esposizione	4
- alta esposizione	10
Incidente con motociclo	11,9
Incidente pedonale	1,6
Arsenico in acqua potabile	
- 50microg/L (limite accettabile prima del 2006)	13

all'esposizione radiante con il rischio legato alla mancata diagnosi e/o terapia conseguente alla non esecuzione di un esame radiologico.

Dalle evidenze, spesso conflittuali e non definitive, sul rischio legato all'esposizione associata a esami radiologici-nucleari sono nate le raccomandazioni della Science Advisory dell'AHA in Classe I con livello di evidenza C che sono qui riassunte:

- a) prescrivere esami che richiedono esposizione a radiazioni ionizzanti quando la risposta ai quesiti clinici non si può ottenere altrimenti, scegliendo il test con la minore esposizione;
- b) considerare sempre i rischi legati alla mancata diagnosi nell'eventualità non si richiedesse un test d'imaging con esposizione a radiazioni;
- c) rivedere gli esami eseguiti dal paziente al fine di evitare la loro eventuale ripetizione.

Tutto ciò è in perfetta sincronia con le linee guida del 2003 sull'utilizzo dei test diagnostici d'imaging che indicano per i pazienti con ECG interpretabile il test ergometrico come esame di I livello e la scintigrafia miocardica e l'ecostress test di secondo livello.

Attualmente la dose a cui è esposto il paziente con una scintigrafia stress-rest e Tc-99m è circa 9 mSv che rappresenta, all'incirca, la dose di radiazione durante una coronarografia diagnostica ed è equivalente a circa 100 radiografie del torace; tale dose è inferiore a quella dell'angioTC coronarica 64-slice (9-15mSv) che peraltro non fornisce alcun dato funzionale (Tab. 5).¹³

FOLLOW-UP DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA CRONICA E DIAGNOSTICA DELLE PRECORDI ALGIE

Il campo di applicazione della scintigrafia di perfusione miocardica è abbastanza vasto in quanto è indicata nella diagnosi e nella valutazione del dolore toracico, nella diagnosi dell'infarto miocardico acuto e nel follow-up della cardiopatia ischemica cronica.

Le più importanti e diffuse applicazioni della scintigrafia miocardica perfusionale riguardano la diagnosi

del dolore toracico e il follow-up della cardiopatia ischemica cronica; su queste ultime due situazioni focalizziamo la nostra revisione.

Nel follow-up dei pazienti con cardiopatia ischemica cronica disponiamo attualmente routinariamente di tre test: il test ergometrico, l'ecostress e la scintigrafia miocardica.

Deve innanzitutto essere rispettato il teorema di Bayes che evidenzia come la maggior capacità discriminante diagnostica dei test si ottiene nei pazienti con probabilità pre test di malattia di tipo intermedio. I pazienti ad alta probabilità sono pertanto candidati a coronarografia.

Tutti i test sopra citati hanno anche un importante valore prognostico. Lo studio CASS evidenzia come il paziente sottoposto a test ergometrico, in grado di concludere il secondo stadio del protocollo di Bruce in assenza d'ischemia elettrocardiografica, ha una probabilità di eventi dell'1% all'anno, sovrapponibile o lievemente superiore a quella della popolazione generale, mentre l'incapacità di concludere il I stadio in presenza d'ischemia ECGrafica identifica un gruppo di pazienti con mortalità annua molto elevata (> 5%).¹⁸ Anche l'ecostress e la scintigrafia hanno un valore predittivo molto elevato e sovrapponibile tra di loro.

Infatti soggetti con scintigrafia miocardica negativa o comunque con ischemia miocardica lieve (< 5%) presentano un rischio di eventi cardiovascolari nell'anno inferiore all'1%.¹⁹

Vi è comunque una differenza prognostica tra i soggetti in grado di eseguire un test ergometrico e quelli che eseguono uno stress test farmacologico sia esso con dipiridamolo o dobutamina.

Infatti una scintigrafia miocardica da stress farmacologico si associa a una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari rispetto a una scintigrafia da sforzo a parità di probabilità di rischio; in codesti soggetti il rischio di eventi nell'anno in presenza di un test negativo è pari a circa l'1,2%. La stessa categoria di pazienti nel caso di ecocardio-stress presenta un rischio di circa il 2%.

Tale differenza è da attribuire alla maggiore compromissione generale dei pazienti candidati a stress farmacologico.^{20,21}

Tabella 5.¹³ Dose effettiva (E) stimata riportata dalla letteratura ed equivalenti RX torace.

Procedura diagnostica	Dose efficace (mSv)	Equivalente a numero di RX torace
RX torace 2 proiezioni	0,1	1
Angio-TAC coronarica triggered (in prospettiva futura)	3	30
TAC torace	7	70
TAC addome	8	80
Coronarografia	7	70
PTCA	15	150
Angio-TAC coronarica (64slice)	9 (with tube current modulation) 16 (without tube current modulation)	90 160
TAC coronarica (calcium score)	3	30
Scintigrafia TL	16 (Rest-Stress)	160
Scintigrafia TC	9 (Rest-Stress)	90

È proprio partendo dalla probabilità di eventi, ovvero dal profilo di rischio, che si decide il destino del paziente candidato all'esecuzione d'indagini invasive e/o a rivascolarizzazione.

Le linee guida europee per la gestione dell'angina cronica stabile del 2006 hanno definito la stima dei livelli di rischio assoluto di tali pazienti. Per fare ciò ci si avvale della valutazione clinica iniziale, dell'ECG e della frazione di eiezione ventricolare sinistra e successivamente dei test d'ischemia e/o eventualmente la coronarografia nei pazienti ad alto profilo di rischio cardiovascolare.

Un tasso di mortalità annuo superiore al 2% identifica un rischio elevato mentre un tasso inferiore all'1% identifica un rischio basso, naturalmente valori intermedi corrispondono a un rischio intermedio.²²

Il riscontro d'ischemia inducibile inferiore al 5% alla scintigrafia miocardica identifica soggetti a basso rischio e pertanto non candidati a trattamenti invasivi. I benefici prognostici dei trattamenti invasivi, che hanno un rischio intrinseco di eventi legati alle complicanze delle procedure, si ritrovano solo nei pazienti ad alto profilo di rischio cardiovascolare.^{23,24}

L'accuratezza dei test è differente anche perché sono diverse le fasi della "cascata ischemica" che ciascuno di essi riesce a evidenziare (Tab. 6).²⁵

La scintigrafia miocardica è l'unico esame che ci permette di valutare oltre all'ischemia ECGrafica, i

sintomi, le alterazioni della cinesi segmentaria e globale, anche l'elemento più importante e precoce della cascata ischemica quale è la perfusione.

In alcuni centri si utilizza durante ecostress l'infusione di un contrasto ecografico per studiare contemporaneamente alla cinesi del ventricolo sinistro anche la perfusione. I primi dati sono incoraggianti in quanto i dati di accuratezza diagnostica sono perlomeno sovrapponibili a quelli della scintigrafia miocardica perfusionale, ma la procedura non è ancora di uso comune.^{26,27}

Rispetto alle variabili cliniche e al test da sforzo, numerosi studi hanno dimostrato il valore incrementale diagnostico-prognostico della scintigrafia che ha pertanto permesso una più precisa riclassificazione dei pazienti inizialmente inseriti come a rischio intermedio dopo test ergometrico.²⁸

Nella cardiopatia ischemica cronica stabile, le linee-guida delle società scientifiche dell'AHA-ACC, la Società Europea di Cardiologia e la Società Europea di Medicina Nucleare (2003), considerando i dati di accuratezza diagnostica e il valore prognostico di tutti i test, indicano il test ergometrico come esame di primo livello e l'ecostress e la scintigrafia miocardica come test di II livello.^{1,11}

Quindi, i pazienti in grado di eseguire attività fisica, se l'elettrocardiogramma è interpretabile, sono candidati al test ergometrico.

Tabella 6.¹² Schema delle capacità dei test di rilevare gli elementi della cascata ischemica. Ischemia miocardica.

Angor	Depressione ST all'ECG	Disfunzione miocardica regionale	Disfunzione miocardica globale	Perfusione miocardica
Test ergometrico	Test ergometrico	Ecostress	Ecostress	Scintigrafia
Ecostress	Ecostress	Scintigrafia	Scintigrafia	Ecostress?
Scintigrafia	Scintigrafia			

Questo modo di procedere si accorda perfettamente con le raccomandazioni della Science Advisory dell'AHA riguardo la riduzione della esposizione alle radiazioni che abbiamo prima elencato.

Nei pazienti in cui il test ergometrico non permetta una diagnosi definitiva, o laddove sia necessaria la valutazione del significato funzionale di una lesione coronarica sono indicati l'ecostress o la scintigrafia miocardica. La scelta tra i due test, a tutt'oggi, dipende dalla disponibilità del laboratorio, dalla fattibilità dell'esame (es. finestra ecocardiografica adeguata) e dal livello di riproducibilità ed expertise locale. Alcuni autori, nonché le linee guida sulla gestione dei pazienti con cardiopatia ischemica cronica stabile ricordano che il rapporto costo-efficacia è a vantaggio dell'ecostress.⁷ Altri dati precisano che in realtà il rapporto costo-efficacia è a vantaggio della scintigrafia miocardica allorché si considerano solo i pazienti con una probabilità intermedia-alta in quanto in questo gruppo è maggiore il ricorso alla rivascolarizzazione e pertanto i maggiori costi dell'esame vengono controbilanciati da una migliore aspettanza di vita.²⁹

L'esposizione a radiazioni ionizzanti non è al momento un elemento decisionale vincolante per decidere quale esame, tra ecostress e scintigrafia miocardica, debba essere prescritto.

Si deve tuttavia sottolineare e ricordare che la science advisory raccomanda di utilizzare l'esame con la minor esposizione a radiazioni e tra quelli routinariamente a nostra disposizione l'ecostress non espone ovviamente ad alcun tipo di rischio radiologico.

È utile ricordare che anche le linee guida all'esecuzione della coronarografia e/o angioplastica coronarica

delle società cardiologiche americane del 2006 vincolano l'esecuzione della procedura nel paziente stabile alla dimostrazione d'ischemia inducibile.³⁰

Queste indicazioni si sono anche dimostrate favorevoli da un punto di vista costo-efficacia con un risparmio variabile tra il 20-40% rispetto a un modello che prevede il ricorso diretto alla coronarografia definito come approccio anatomico. Infatti in quest'ultimo caso la rivascolarizzazione è guidata dall'entità della stenosi angiografica e non dal dato funzionale che evidenzia ischemia. L'aumento dei costi di tale approccio è conseguente al maggior numero di procedure di rivascolarizzazione.

Alcune procedure potrebbero essere non solo inappropriate, ma comportare anche un rischio addizionale per il paziente.^{31,32}

È noto che maggiore è l'estensione dell'ischemia nei test d'imaging e peggiore è la prognosi, tuttavia la letteratura scientifica è particolarmente carente di studi prospettici mirati a valutare quanto la riduzione dell'ischemia condizioni il destino del paziente.

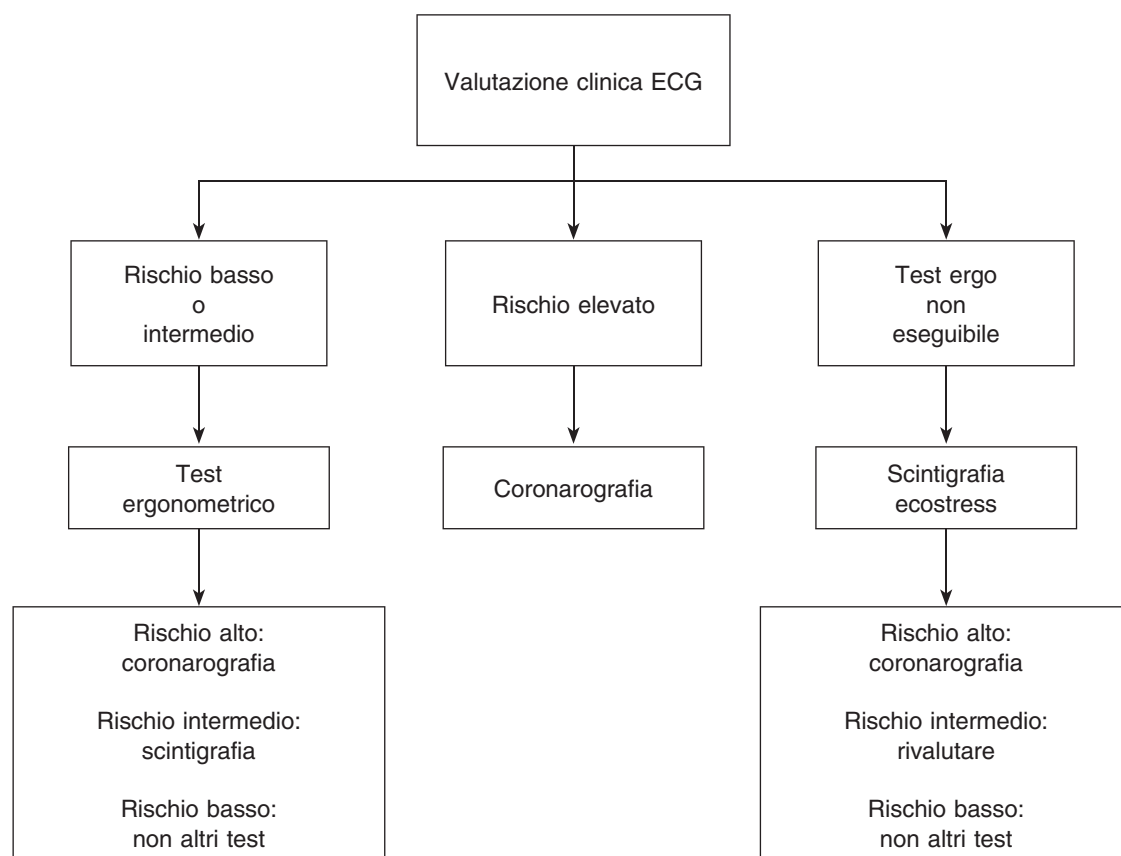
In un piccolo sottostudio del trial COURAGE, 314 pazienti sono stati suddivisi in base alla quota d'ischemia scintigrafica pre trattamento e si è visto che a prescindere dal trattamento (terapia medica ottimale vs terapia medica ottimale + rivascolarizzazione) la riduzione dell'area ischemica maggiore del 5% riduceva il numero degli eventi.¹⁰

La flow-chart proposta dallo Studio COURAGE evidenzia il corretto iter diagnostico-strumentale della cardiopatia ischemica cronica e il ruolo dei test d'ischemia a nostra disposizione (Tab. 7).³³

Le linee guida europee sulla rivascolarizzazione

Tabella 7. Flow-chart sull'utilizzo dei test d'ischemia anche sulla base del profilo di rischio del paziente.³²

Test provocativi nella cardiopatia ischemica cronica (Studio COURAGE)



miocardica recentemente pubblicate, da una parte confermano il test ergometrico esame di I livello nell'iter diagnostico delle precordialgie, dall'altra, sorprendentemente se si considera quanto fino a ora espresso dalla letteratura scientifica e in questo articolo ampiamente ricordato, suggeriscono che nel follow-up e nella gestione dei pazienti asintomatici e/o sintomatici post rivascolarizzazione dovrebbero essere usate le indagini di stress imaging (ecostress/scintigrafia miocardica perfusionale) piuttosto che il test ergometrico e considerano ciò in classe I livello di evidenza A.¹¹

Due anni dopo l'angioplastica e 5 anni dopo by-pass il test ergometrico può essere utilizzato di routine (classe IIB livello di evidenza C).

Inoltre, giustamente, consigliano l'esecuzione di uno stress imaging precoce nei pazienti in cui la rivascola-

rizzazione sia stata incompleta, sub ottimale oppure laddove sia necessario valutare il significato funzionale di una lesione coronarica dubbia in considerazione del fatto che il test ergometrico non è ovviamente in grado di localizzare la sede dell'ischemia.¹¹

REFERTAZIONE

La scintigrafia miocardica è in grado di indicarci la presenza, la sede e la gravità di un eventuale ischemia.

La refertazione del test segue le indicazioni riportate dalle linee guida procedurali dell'associazione italiana di medicina nucleare e comprende in prima istanza un'accurata valutazione anamnestica, e un'analisi del risultato del test ergometrico.

Successivamente si effettua l'analisi qualitativa, semiquantitativa e quantitativa delle immagini. Tutti questi step di refertazione sono alla base dell'elevata accuratezza diagnostica della metodica.

L'analisi qualitativa permette di valutare l'eventuale presenza d'ischemia inducibile, la sede e la reversibilità.

Nell'analisi semiquantitativa il software, attraverso una mappa polare (bull's eye), con cui si può dividere il cuore in 3 territori vascolari (se si considerano i territori di distribuzione delle coronarie) o in 17 segmenti (se si considerano le pareti sulla falsariga delle immagini ecocardiografiche), segnala il numero delle aree miocardiche interessate dall'ischemia, la sua gravità e gli score di cinetica e spessore regionale del miocardio (con uno score che va da 0 = assenza d'ischemia a 4 = ischemia e/necrosi transmurale).

Considerando tutti i parametri segnalati e soprattutto la percentuale di territorio eventualmente ischemico si otterrà uno score cumulativo da sforzo, uno score cumulativo a riposo e uno score della differenza tra i due. Uno score della differenza tra 1-5% identifica lievi quote d'ischemia, tra 5-10% moderate e > 10% severe quote d'ischemia.

L'interpretazione dell'analisi semiquantitativa richiede particolare cautela in quanto mancano studi clinici controllati di confronto con altre metodiche.

La cinesi segmentaria e globale sono analizzabili anche in movimento reale (real motion).

Con la successiva analisi quantitativa, il software fornisce i volumi e la frazione di eiezione.³⁴

Un esame normale identifica un gruppo di pazienti con una probabilità di eventi/anno < 1% e quindi sovrapponibile a quello della popolazione generale.

Un esame con lievi quote d'ischemia identifica pazienti con probabilità di eventi/anno di circa 1% e quindi lievemente superiore a quello della popolazione generale.

Un esame con moderate e/o severe quote d'ischemia indica una probabilità di eventi/anno superiore a 7-8% e pertanto permette di porre indicazione a coronarografia (Fig. 1).

È da ricordare che nessuna linea guida dice ogni quanto tempo è necessario eseguire un test provocativo

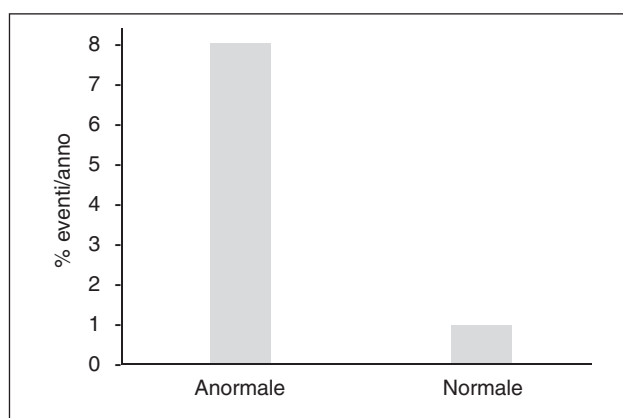


Figura 1. Una scintigrafia perfusionale patologica identifica un gruppo di pazienti con un rischio di eventi nell'anno di circa 7%. Una scintigrafia normale identifica pazienti con rischio < 1% pari a quello della popolazione generale. Valore predittivo di eventi dopo Tc- spect (J Am Coll Card 1998; 32).

e pertanto l'atteggiamento generale della comunità cardiologica di eseguire un follow-up strumentale ogni 12-18 mesi segue essenzialmente una logica di natura clinica e si basa sul razionale che la probabilità di peggioramento clinico è proporzionale ai fattori di rischi non controllati.

Nei pazienti con esami normali o con moderate/severe quote d'ischemia miocardica l'accuratezza diagnostica della metodica è elevatissima. L'accuratezza diagnostica si riduce, invece, nei pazienti con lievi quote d'ischemia perché in questi è difficile fare diagnosi sicura di malattia coronarica; in questa "zona grigia" possiamo trovare infatti soggetti con coronarie indenni o pazienti con malattia coronarica critica.

È proprio in presenza di lievi quote d'ischemia alla scintigrafia che bisognerebbe identificare una o più discriminanti aggiuntive in grado d'individuare tra i pazienti con una probabilità di eventi bassa quel gruppo che otterrebbe beneficio clinico da un'eventuale terapia ripercussiva.

CONCLUSIONE

La scintigrafia miocardica dagli anni Ottanta ha compiuto lenti ma importanti passi verso un graduale miglioramento dell'accuratezza diagnostica e progno-

stica e una minore esposizione del paziente alle radiazioni.

La scintigrafia rimane un test di secondo livello dopo il test ergometrico, se eseguita nel follow-up della cardiopatia ischemica cronica mentre è test di I livello nel follow-up precoce dopo rivascolarizzazione.

Le nuove metodiche sono allo stato attuale prive d'indicazioni per l'utilizzo routinario.

I risultati finora ottenuti, possono ancora migliorare grazie alle ricerche in corso orientate allo studio di nuovi software per l'elaborazione delle immagini e all'utilizzo di radiofarmaci che permettano di acquisire le immagini immediatamente dopo test da sforzo o test farmacologico, si da identificare un numero sempre maggiore di pazienti con alterazioni cinetiche a eziologia ischemica.

Una migliore selezione dei pazienti permetterebbe di migliorare l'accuratezza degli esami con radionuclidi riducendo anche le liste di attesa, il dispendio di risorse economiche e la dose di radiazione per la collettività.

I recenti dati di letteratura confermano infatti che circa il 30% delle richieste è inappropriato: alcuni pazienti (16%) avrebbero potuto eseguire in prima istanza un test ergometrico e altri (24%) erano asintomatici con basso profilo di rischio.³⁵

La scintigrafia miocardica mantiene, quando richiesta in modo appropriato, un importante significato nella prognosi del paziente con malattia coronarica cronica.

Bibliografia

1. ACC/AHA/ASNC Guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging 2003. Available online www.acc.org or www.americanheart.org
2. Abdou Elhendy, Arend F.L. Schinkel, Ron T. Van Domburg, E. Biagini, et al. Accuracy of stress Tc-99 tetrofosmin myocardial perfusion tomography for the diagnosis and localization of coronary artery disease in women. *J Nucl Cardiol* 2006; 13.
3. Leoncini M, Sciagrà R. Ruolo della scintigrafia miocardica di perfusione con tecnica gated SPECT nella valutazione diagnostica e prognostica dei pazienti con malattia coronarica cronica. *Ital heart J Suppl* 2002; 3 (3): 309-318.
4. Sharir t, Bacher-Stier C, Dhar S et al. Identification of severe and extensive coronary artery disease by postexercise regional wall motion abnormalities in Tc-99 sestamibi gated single-photon emission computed tomography. *Am. J Cardiol* 2000; 22: 1171-5.
5. Sugihara H, Tamaki N, Nozawa M, et al. Septal perfusion and wall thickening in patients with left bundle branch block assessed by TC-99 sestamibi gated tomography. *J Nucl Med* 1997; 38: 545-7.
6. George A. Beller. *Cardiologia Nucleare nella pratica clinica*. Torino, Centro scientifico Editore, 1998: 37-81.
7. E. Picano. Stress echocardiography: a historical perspective. *The American Journal of Medicine* 2003; February 1, volume 114: 126-130.
8. Duval WL, Croft LB, Corriel JS, et al. SPECT myocardial perfusion imaging in morbidly obese patients. *J Nucl Cardiol* 2006; 13: 202-209.
9. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion spect. *J. Nucl Cardiol* 2004; 11: 171-185.
10. Leslee J. Shaw and Jagat Narula. Risk Assessment and Predictive Value of Coronary Artery Disease Testing. *Journal of Nuclear Medicine* 2009; 50(8): 1296-1306.
11. Winjs W, Kohl P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/pages/percutaneous-coronary-intervention.
12. Mink JK, Shaw LJ, Berman DS, Gilmore A, et al. Costs and clinical outcomes in individuals without known coronary artery disease undergoing coronary computed tomographic angiography from analysis of medicare category III transaction codes. *Am J Cardiol* 2008; 102: 672-678.
13. Gerber T et al. Ionizing Radiation in Cardiac Imaging. *Circulation*. 2009; 119: 1056-1065.
14. Committee to assess Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation effects research, division on hearth and life studies, National Research council of the national academies. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VVI-phase 2. Washington, DC: National Academies Press; 2006.
15. Cardis E, Vrijheid M, Blettner M et al. The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation-related cancer risks. *Radiat Res*. 2007; 167: 396-416.
16. Einstein AJ, Heinzlova MJ, Rajagopalan S. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *JAMA* 2007; 298: 317-323.
17. Einstein AJ, Heinzlova MJ, Rajagopalan S. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *JAMA*. 2007; 298: 317-323.
18. Weiner DA, Ryan TJ, Mc Cabe CH et al: Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 772-779.
19. Shaw LJ, Iskandrian AE: Prognostic value of gated myocardial perfusion spect. *J Nucl Cardiol* 2004; 11: 171-185.
20. Metz LD, Beattie M, Hom R, et al: The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 227-237.
21. Navare SM, Mather JF, Shaw LJ et al: Comparison of risk stratification with pharmacologic and exercise stress myocardial perfusion imaging: a meta-analysis. *J Nucl Cardiol* 2004; 11: 551-661.
22. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology: Guidelines of the management of stable angina pectoris: executive summary. *EurHeart J* 2006; 27:1341-1381.
23. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P et al: effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trial by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaborator. *Lancet* 1994; 344: 563-570.
24. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al: Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Eng J med* 2007; 35: 1503-16.
25. George A. Beller. *Cardiologia Nucleare nella pratica clinica*, 1998: 83.

26. Senior R, Monaghan M, Main ML, Zamorano JL, Tiemann K, Agali L et al. Detection of coronary artery disease with perfusion stress echocardiography using a novel ultrasound imaging agent: two phase 3 international trials in comparison with radionuclide perfusion imaging. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10:26-35.
27. Senior R, Lepper W, Pasquet A et al. Myocardial perfusion assessment in patients with medium probability of coronary artery disease and no prior myocardial infarction: comparison of myocardial contrast echocardiography with ^{99m}Tc single-photon emission computed tomography. *Am heart J* 2004; 147:1100-5.
28. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and use in risk stratification. *Circulation* 1996; 93: 905-14.
29. Shaw LJ, Marwick TH, Berman DS, et al. Incremental cost effectiveness of exercise echocardiography versus SPECT imaging for the evaluation of stable chest pain. *Eur Heart J*. 2006; 27: 2448-2458.
30. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, et al: ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline update for percutaneous coronary intervention-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task force on practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to update the 2001 Guidelines for percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006; 113: 156-75.
31. Underwood SR, Godman B, Salvani S, Ogle JR, et al: Economics of myocardial perfusion imaging in Europe-the EMPIRE study. *Eur Heart J* 1999; 20: 157-166.
32. Daly CA, Clement F, Sendon JL, et al: The clinical characteristics and investigations planned in patients with stable angina presenting to cardiologists in Europe: from the Euro Heart Survey of Stable Angina. *Eur Heart J* 2005; 26: 996-1010.
33. Shaw LJ, Heller GV, Casperson P, et al. Gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography in the clinical outcome utilizing revascularization and aggressive drug evaluation (COURAGE) trial, Veteran Administration Cooperative study no 424. *J Nucl Cardiol* 2006; 13: 685-698.
34. Linee guida procedurali AIMN in cardiologia. <http://www.aimn.it/publicazioni>.
35. Robert C. Handel, Manuel Cerqueira, Pamela S. Douglas et al. A multicenter assessment of the use of single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging with appropriateness criteria. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 156-162.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

G. Scrima

SC Cardiologia Ospedale S. Croce di Moncalieri

Piazza A. Ferdinando 3

10024 Moncalieri (TO)

Tel.: +390116811271 / 6930570

Fax: +390116930579

E-mail: cardiologia.hscroce@aslto5.piemonte.it

Impatto della terapia con esomeprazolo/omeprazolo in corso di doppia antiaggregazione dopo stenting coronarico

Impact of therapy with esomeprazole/omeprazole in the course of dual antiplatelet therapy after coronary stenting

Salvatore Evola, Francesca Macaione, Mariacristina Meschisi, Daniela Di Lisi, Angelica Peritore, Francesco Cuttitta, Giuseppina Novo, Salvatore Novo.

Cattedra e Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Master di II Livello di Malattie Vascolari, Master di II Livello di Ecocardiografia, Centro per la Diagnosi Precoce di Aterosclerosi Preclinica e Pluridistrettuale e per la Prevenzione Secondaria, U.O.C. di Cardiologia, Dipartimento di Medicina Interna Malattie Cardiovascolari e Nefrourologiche, A.O.U.P "Paolo Giaccone", dell'Università di Palermo.

ABSTRACT

Background: il clopidogrel è un profarmaco indicato come parte della terapia di doppia antiaggregazione (DAT) con l'Aspirina, tale terapia è divenuta ormai obbligatoria dopo impianto di stent per prevenire la trombosi intravascolare. Negli ultimi anni diversi studi hanno posto particolare attenzione su una possibile interazione farmacologica tra clopidogrel e inibitori di pompa protonica che sono spesso co-prescritti alla DAT per prevenire le lesioni a livello gastrointestinale, particolarmente incriminati sono esomeprazolo, omeprazolo. Nel presente studio si vuole valutare se omeprazolo ed esomeprazolo possono ridurre il profilo di efficacia e sicurezza del clopidogrel, rispetto ad altri gastroprotettori quali lansoprazolo, pantoprazolo e ranitidina.

Materiali e metodi: lo studio condotto è uno studio caso-controllo di tipo retrospettivo condotto su 395 pazienti con cardiopatia ischemica acuta e cronica sottoposti ad angioplastica primaria ed elettiva tra gennaio del 2008 e marzo del 2010 che alla dimissione assumevano la terapia di doppia antiaggregazione con clopidogrel e Aspirina e contemporanea assunzione di gastroprotezione. I pazienti presi in esame sono stati suddivisi in due gruppi: gruppo omeprazolo/esomeprazolo (E/O) e gruppo altro trattamento (AT) lansoprazolo/pantoprazolo/ranitidina e sono stati seguiti con follow-up medio di 7±6,43 mesi.

Risultati: dei 395 pazienti che prendevano clopidogrel alla dimissione, 57,22% (n=226) prendevano omeprazolo/esomeprazolo alla dimissione, 42,78 (n=169) prendevano lansoprazolo/pantoprazolo/ranitidina. Da un'analisi univariata emerge che i pazienti che fanno uso di omeprazolo o esomeprazolo, insieme a clopidogrel alla dimissione, siano maggiormente esposti a eventi di sindrome coronarica acuta 36,28% (n=82), rivascolarizzazione 17,69% (n=40) e morte 5,31% (n=12) rispetto al gruppo altro trattamento eventi di sindrome coronarica acuta 15,38% (n=26), rivascolarizzazione 1,18% (n=9) e morte (n=1), nessuna differenza è stata riscontrata per angina stabile. In seguito si è costruito un modello di analisi multivariata mediante Cox secondo la "proportional hazard regression" dai dati ricavati si evince come omeprazolo e omeprazolo/esomeprazolo possono essere considerati predittori indipendenti per SCA.

Conclusioni: il concomitante uso di omeprazolo ed esomeprazolo e clopidogrel alla dimissione è associato a un incremento di eventi cardiaci avversi rispetto ad altri IPP quali lansoprazolo pantoprazolo e anti H2 quale ranitidina.

Parole chiave: clopidogrel, IPP, stent coronarico, SCA.

Background: clopidogrel is a prodrug indicated as part of dual antiplatelet therapy (DAT) with aspirin, this therapy has now become mandatory after stent implantation to prevent intravascular thrombosis. In recent years, several studies have paid particular attention to a possible drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors which are often prescribed to co-DAT to prevent gastrointestinal lesions, particularly omeprazole, esomeprazole are indicted. In this study we want to evaluate whether omeprazole and esomeprazole may reduce the efficacy and safety of clopidogrel, compared with other gastroprotective as lansoprazole, pantoprazole and ranitidine.

Materials and methods: a case-control study was performed on 395 patients suffering from acute and chronic ischemic heart disease who were undergone to primary and elective angioplasty between January 2008 and March 2010 that the discharge

taking dual antiplatelet therapy with clopidogrel and simultaneous intake of aspirin and gastroprotezione. Patients surveyed were divided into two groups: omeprazole / esomeprazole (E / O) and other treatment group (AT) lansoprazole / pantoprazole / ranitidine and were followed up for $7 \pm 6,43$ months.

Results: of the 395 patients taking clopidogrel at discharge, 57.22% (n = 226) taking omeprazole / esomeprazole at discharge, 42,78 (n = 169) took lansoprazole / pantoprazole / ranitidine. Univariate analysis showed that patients who use omeprazole or esomeprazole, with clopidogrel at discharge, are more exposed compared with patients who use other treatment to acute coronary syndrome (36.28% vs 15.38%), revascularization (17.69% vs 15.38%) and death (5.31% vs 1.18%). No difference was found for stable angina. Moreover, a model of multivariate analysis showed omeprazolo and omeprazolo/esomeprazolo association as independent predictors for ACS.

Conclusions: the concomitant use of omeprazole and esomeprazole and clopidogrel at discharge is associated with an increase in adverse cardiovascular events compared with other PPIs as lansoprazole and pantoprazole ranitidine as anti H2.

Key words: clopidogrel, IPP, coronary stent, ACS.

INTRODUZIONE

Il clopidogrel è un pro farmaco, appartenete alla classe delle tienopiridine, somministrato per via orale. Circa 85% del pro farmaco è idrolizzato dalle esterasi, presenti nel sangue, in un acido carbossilico, derivato inattivo, e solo 15% del pro-farmaco viene metabolizzato dal citocromo P450, con un meccanismo di ossidazione a livello epatico, per generare un metabolita attivo che inibisce, irreversibilmente, il recettore piastrinico P2Y12 per il difosfato di adenosina (ADP) (Figura 1).¹⁻² L'isoenzima CYP2C19 svolge una funzione importante nella trasformazione del clopidogrel nel suo metabolita attivo. I pazienti portatori di polimorfismi genetici "loss of function" (che comportano una perdita di funzione della proteina) hanno livelli più bassi del metabolita attivo del clopidogrel e hanno un rischio aumentato di eventi cardiovascolari dal momento che presentano una ridotta inibizione sull'aggregazione piastrinica indotta da ADP.³⁻⁵

Il clopidogrel è utilizzato spesso insieme all'acido acetilsalicilico nella terapia di doppia antiaggregazione che è divenuta, ormai, il trattamento obbligatorio raccomandato in pazienti sottoposti a impianto di stent coronarico, per prevenire la trombosi intrastent.⁶⁻⁷

Il trattamento di doppia antiaggregazione ha una durata variabile a seconda se si tratta di uno stent medicato o metallico e della presentazione clinica, STEMI o NSTEMI/AU. Data la ormai nota gastrolesività del trattamento acido acetilsalicilico (ASA) + clopidogrel, spesso, una terapia di gastroprotezione viene prescritta a scopo profilattico, per limitare il

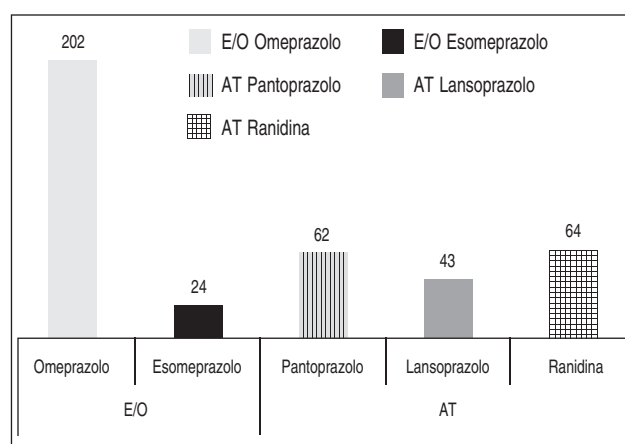


Figura 1. Distribuzione dei gastroprotettori nelle popolazioni O/E – AT.

rischio di sanguinamento gastrointestinale, dovuto all'azione dei due antiaggreganti, a tal proposito vengono spesso utilizzati gli inibitori di pompa protonica (PPI).⁸⁻⁹

Alcuni studi hanno riportato, però, che i PPI potrebbero ridurre l'effetto antiaggregante piastrinico del clopidogrel, anche se la significatività clinica di queste evidenze non è ancora nota.¹⁰⁻¹²

Nel metabolismo degli inibitori di pompa protonica un ruolo importante sembra rivestire il CYP2C19 (insieme a CYP3A4).¹³⁻¹⁴ In particolare prove in vitro hanno mostrato che l'omeprazolo e l'enantiomero levogiro di questo, l'esomeprazolo, sono i più potenti inibitori, mentre pantoprazolo e rabeprazolo sono i meno potenti.¹⁵⁻¹⁶

Il razionale del presente studio nasce dalla necessità di ulteriori approfondimenti sulla potenziale intera-

zione tra inibitori di pompa protonica e clopidogrel, alla luce di studi spesso discordanti, e sulla base di quanto espresso nella nota EMEA del 17 marzo 2010, che raccomanda di evitare l'uso concomitante di clopidogrel con omeprazolo ed esomeprazolo per la loro possibile interazione. È noto da tempo, infatti, che gli inibitori di pompa protonica condividono con il clopidogrel la via metabolica mediata dal citocromo P450 del fegato, ciò potrebbe portare a una riduzione del profilo di efficacia e sicurezza del clopidogrel.

OBIETTIVO DELLO STUDIO

Nel presente studio riportiamo l'esperienza del nostro centro, nel verificare se omeprazolo ed esomeprazolo possano attenuare l'efficacia antiaggregante del clopidogrel, a breve e a lungo termine, dopo stenting coronarico così da determinare nuove riospedalizzazioni per sindrome coronarica acuta o angina stabile, nuove rivascolarizzazioni e mortalità per arresto cardiaco, rispetto ad altri gastroprotettori quali lansoprazolo, pantoprazolo, ranitidina.

MATERIALI E METODI

Lo studio da noi effettuato è uno studio caso-controllo di tipo retrospettivo condotto su pazienti con cardiopatia ischemica, acuta e cronica, come documentato da criteri elettrocardiografici, livelli di troponina e altre evidenze cliniche, sottoposti ad angioplastica primaria ed elettiva tra gennaio del 2008 e marzo 2010, presso la Divisione di Cardiologia del Policlinico di Palermo.

Su 582 pazienti sono stati esclusi dallo studio:

- 23 pazienti con terapia di doppia antiaggregazione ticlopidina e Aspirina;
- 47 pazienti che non assumevano alcuna gastroprotezione;
- 117 pazienti non raggiunti telefonicamente al follow-up.

Mentre, sono stati inclusi nello studio i restanti 395 pazienti in terapia antiaggregante con clopidogrel e

Aspirina e con contemporanea assunzione di gastroprotezione sia essa costituita da IPP, sia da inibitori del recettore H_2 .

I pazienti presi in esame sono stati suddivisi in due gruppi: gruppo omeprazolo/esomeprazolo (O/E) e gruppo altro trattamento (AT): lansoprazolo/pantoprazolo/ranitidina.

Nel gruppo altro trattamento (AT) abbiamo inserito, solo, come altri protettori gastrici, lansoprazolo, pantoprazolo e ranitidina in quanto maggiormente prescritti nella nostra Unità Operativa.

Il database compilato, per ogni singolo paziente, contiene i dati relativi a: sesso, età, data del ricovero e della dimissione, motivo del ricovero, pregresso infarto miocardico acuto (IMA), pregressa fibrillazione atriale, pregressa insufficienza cardiaca, fattori di rischio tradizionali (ipertensione, familiarità, dislipidemia, fumo di sigaretta, obesità). Abbiamo inoltre specificato se tali pazienti siano stati sottoposti a precedenti procedure cardiologiche invasive (coronariografia e angioplastica), o a precedenti interventi di rivascolarizzazione chirurgica mediante by-pass aortocoronarico. Sono stati, inoltre, presi in considerazione il tipo di stent metallico (BMS) o medicato (DES), il numero e il tipo di vaso trattato durante angioplastica, e la terapia farmacologica alla dimissione (statine, ACE-i, beta-bloccanti, IPP, anti- H_2 , clopidogrel, ASA).

Su tali gruppi di pazienti è stata effettuata una accurata revisione delle cartelle cliniche e un follow-up telefonico fino al 31/03/2010 considerando, dalla dimissione alla data del follow-up, eventi cardiovascolari, quali ricoveri per intervento di rivascolarizzazione, angina stabile, sindrome coronarica acuta e arresto cardiaco, per ulteriori approfondimenti taluni pazienti sono stati chiamati per un colloquio frontale.

Caratteristiche della popolazione

Il gruppo omeprazolo/esomeprazolo (O/E) comprende un totale di 226 pazienti (maschi=173,) con età media di $66,6 \pm 11,10$ anni. Il gruppo altro trattamento (AT) lansoprazolo/pantoprazolo/ranitidina com-

prende un totale di 169 pazienti (M: 134; F: 35) con età media di $65,6 \pm 10,69$ anni.

Le caratteristiche generali dei due gruppi sono riportati in Tabella 1.

Per quanto riguarda la distribuzione dei gastroprotettori, nei due gruppi, nel gruppo E/O: 202 pazienti (89,38%) prendono omeprazolo, 24 (10,6%) esomeprazolo, invece nel gruppo AT: 43 (25,4%) lansoprazolo, 62 (36,7%) pantoprazolo, 64 (37,9%) ranitidina (Fig. 1).

Per verificare l'omogeneità tra i gruppi di pazienti in studio, e quindi per stabilire se nei due gruppi vi possono essere variabili in grado di influire sull'endpoint composito di eventi cardiovascolari, valutati al follow-up, le abbiamo confrontate per valutarne la distribuzione tra esse.

Dalla Tabella 1 si nota come le due popolazioni

studiate siano omogenee per le variabili analizzate: la prevalenza del sesso M e F; l'età media dei soggetti; l'incidenza dei fattori di rischio tradizionali; obesità; l'incidenza di pregressi by-pass aortocoronarici; pregresse angioplastiche e pregressi infarti. Inoltre si è riscontrata una certa omogeneità tra le due popolazioni anche per quanto riguarda il tipo di stent impiantato e la terapia alla dimissione con statine, ACE-inibitori, beta-bloccanti.

ANALISI STATISTICHE

L'analisi statistica su tali popolazioni di pazienti è stata condotta attraverso la valutazione di variabili binarie e discrete.

Tabella 1. Popolazioni a confronto.

	Gruppo E/O		Gruppo AT		P value < 0,05
	n = 226	%	n = 169	%	
Sesso maschile	173	76,55	134	79,28	0,6
Sesso femminile	53	23,45	35	20,71	0,59
Età $\pm$ DS	66,6 $\pm$ 11,10		65,6 $\pm$ 10,69		0,36
Diabete	89	39,38	69	40,82	0,85
Dislipidemia	115	50,88	81	47,92	0,63
Familiarità	78	34,51	53	31,36	0,58
Fumo	97	42,92	70	41,42	0,84
Ipertensione	160	70,79	124	73,37	0,65
Obesità	25	11,06	15	8,87	0,58
DES	74	32,74	62	36,68	0,47
BMS	161	71,23	114	67,45	0,48
Pregresso by-pass	20	8,84	7	4,14	0,1
Pregressa FA	11	4,86	6	3,55	0,7
Pregressa HF	9	3,98	3	1,77	0,33
Pregresso IMA	42	18,58	27	15,97	0,58
Pregressa PCI	49	21,68	35	20,71	0,91
Statine	212	93,80	154	91,12	0,41
ACE-i	133	58,84	107	63,31	0,51
Beta-bloccanti	171	75,66	133	78,69	0,557

DES: drug eluting stent; BMS: bare metal stent; FA: fibrillazione atriale; HF: heart failure; IMA: infarto miocardico acuto; PCI: percutaneous coronary intervention.

L'analisi delle medie relative alle variabili quantitative è stata calcolata con "t-Student", invece per l'analisi sulle variabili qualitative si è utilizzato il test "chi quadro" o "test di Fisher".

Un valore di p value pari o inferiore a 0,05 è stato accettato come statisticamente significativo.

La valutazione dei predittori indipendenti al follow-up è stata eseguita con l'analisi statistica multivariata logistica mediante modelli di regressione di Cox secondo la "proportional hazards regression" e regressione multipla, al fine di valutare le stime di incidenza aggiustate per i principali fattori di confondimento. Le analisi sono state eseguite mediante Microsoft Office Excell 2007 program e Medcalc Statistical Software.

RISULTATI

Su tali pazienti è stato eseguito un follow-up telefonico medio di $7 \pm 6,43$ mesi.

Tra i pazienti del **gruppo E/O**, 17 (7,52%) hanno avuto angina stabile (SA), 82 (36,28%) un evento di sindrome coronarica acuta (STEMI, AU/NSTEMI) accompagnato in 40 (17,69%) pazienti da rivascolarizzazione con nuovo impianto di stent. Inoltre si sono verificati 12 (5,31%) decessi per cause cardiache e 2 decessi per altre cause e per questo non considerati (Tab. 2).

Nel **gruppo AT**, 5 (2,95%) hanno avuto angina stabile (SA), 26 (15,38%) un evento di sindrome coro-

narica acuta (STEMI, AU/NSTEMI) accompagnato in 9 (5,32%) pazienti da rivascolarizzazione con nuovo impianto di stent. Inoltre si sono verificati 2 (1,18%) decessi per cause cardiache e 1 decesso per altre cause e per questo non considerato (Tab. 2).

Una visione complessiva degli eventi cardiovascolari nei due gruppi è rappresentata nella Figura 2.

Sui dati ottenuti dal follow-up medio di $7 \pm 6,43$ mesi, abbiamo applicato un'analisi statistica univariata da cui è emersa l'assenza di significatività statistica per angina stabile nei due gruppi considerati. Mentre un'importante significatività statistica è emersa per gli eventi di sindrome coronarica acuta ($p < 0,0001$; OR: 3,13; 95% CI: 1,9032 to 5,1541); rivascolarizzazione ($p=0,0004$; OR: 3,82; 95% CI: 1,7999 to 8,1202); e morte per cause cardiache ($p=0,0282$ OR: 4,68; 95% CI: 1,0337 to 21,2078) nei due gruppi (Tab. 2).

È stata, anche, effettuata un'analisi degli eventi per il tipo di stent medicato.

Dai risultati ottenuti si evince che nei pazienti trattati con stent medicato vi è una significatività statistica per l'evento SCA e rivascolarizzazione nel gruppo E/O (Tabella 3) così che la maggiore presenza di eventi nel gruppo di E/O non può essere attribuito allo stent medicato che è più trombigeno rispetto allo stent metallico.

Al termine dell'analisi univariata si è costruito anche un modello di analisi multivariata mediante Cox secondo la "proportional hazards regression" al fine di individuare i predittori indipendenti per l'incidenza degli eventi cardiovascolari durante il follow-up,

Tabella 2. Analisi statistica di eventi cardiovascolari.

	Gruppo E/O		Gruppo AT		Gruppo E/O vs Gruppo AT		
	n = 226	%	n = 169	%	P value <0,05	OR	95% CI
SA	17	7,52	5	2,95	ns	ns	
SCA	82	36,28	26	15,38	<0,0001	3,13	1,9032 to 5,1541
Rivasc	40	17,69	9	5,32	0,0004	3,82	1,7999 to 8,1202
Morte	12	5,31	2	1,18	0,0282	4,68	1,0337 to 21,2078

SA: angina stabile; SCA: sindrome coronarica acuta; Rivasc: rivascolarizzazione; ns: non significativo.

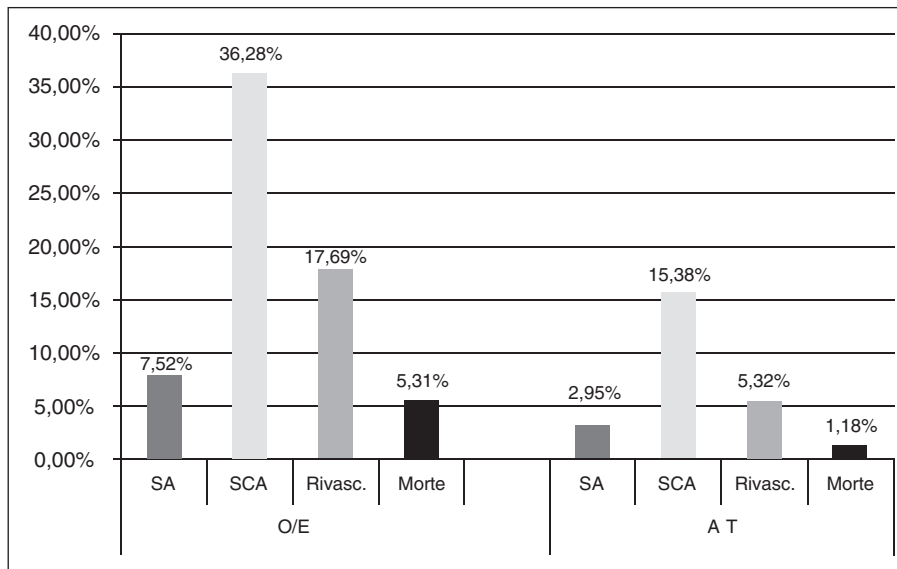


Figura 2.

Eventi cardiovascolari nei gruppi E/O – AT. SA: angina stabile SCA: sindrome coronarica acuta; Rivasc: rivascularizzazione.

Tabella 3. Eventi cardiovascolari in pazienti con DES.

	Gruppo E/O		Gruppo AT		P value <0,05
	n = 74	%	n = 62	%	
SCA	28	37,83	8	12,90	0,002
RIVASC	15	20,27	2	3,22	0,003
MORTE	2	2,70	0	---	ns

SCA: sindrome coronarica acuta; Rivasc: rivascularizzazione; ns: non significativo.

prendendo in considerazione le sole variabili con “t-Student” inferiore a 0,05: esomeprazolo, lansoprazolo, omeprazolo, pantoprazolo, ranitidina, omeprazolo/esomeprazolo.

Dai dati riportati in Tabella 4 l’omeprazolo ($p = 0,01679$; 95% CI: 0,1228 to 0,8080) e omeprazolo/esomeprazolo ($p = 0,04964$; 95% CI: 0,0842; 0,9918) possono essere considerati predittori indipendenti di SCA, non può essere considerato predittore indipendente il solo esomeprazolo e ciò può essere giustificato sulla base dell’esigua percentuale di soggetti che assumevano tale inibitore di pompa protonica alla dimissione.

Stessi risultati sono stati ottenuti con un’analisi statistica a regressione multipla.

In seguito sono riportate le curve di Kaplan-Meier che mostrano una differenza statisticamente significativa

sull’incidenza di eventi non fatali, SCA ($p=0,0377$ 95% CI: 1,0297-2,7356) e rivascularizzazione ($p=0,0249$ 95% CI 1,1429-7,2951), nei pazienti che assumono omeprazolo come si evidenzia dai due grafici (Figg. 3 e 4).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

L’associazione di clopidogrel e Aspirina è efficace nel ridurre l’insorgenza di eventi cardiovascolari ricorrenti dopo ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta. Gli inibitori di pompa protonica (IPP) e gli anti-H2 sono spesso prescritti a scopo profilattico all’inizio della terapia con clopidogrel per limitare il rischio di disturbi gastrointestinali.

Poiché clopidogrel è trasformato nel suo metabolita attivo dal CYP2C19, ci si attende che l’uso di farmaci

Tabella 4. Analisi multivariata per SCA.

Covariate	b	SE	p	Exp (b)	95% CI of Exp (b)
Esomeprazolo	-0,8777	0,5615	0,118	0,4157	0,1391 to 1,2427
Lansoprazolo	-0,9523	0,5631	0,09081	0,3858	0,1287 to 1,1569
Omeprazolo	-1,1553	0,4831	0,01679	0,315	0,1228 to 0,8080
Pantoprazolo	-0,6583	0,549	0,2305	0,5177	0,1775 to 1,5103
Esomeprazolo/omeprazolo	-1,2413	0,6323	0,04964	0,289	0,0842 to 0,9918

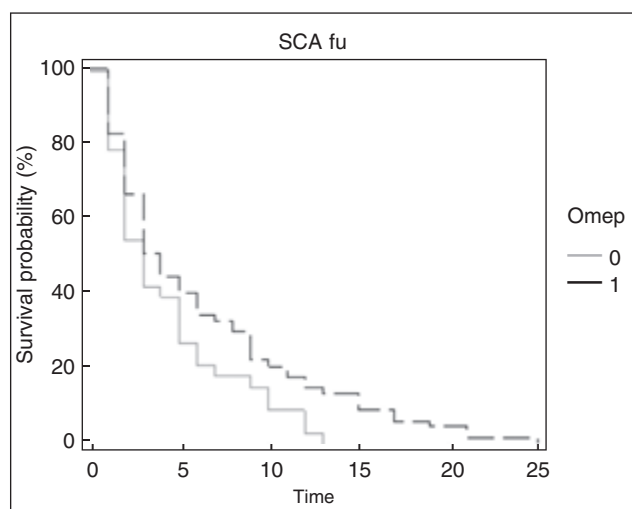


Figura 3. Curva di Kaplan Meyer, evento SCA.

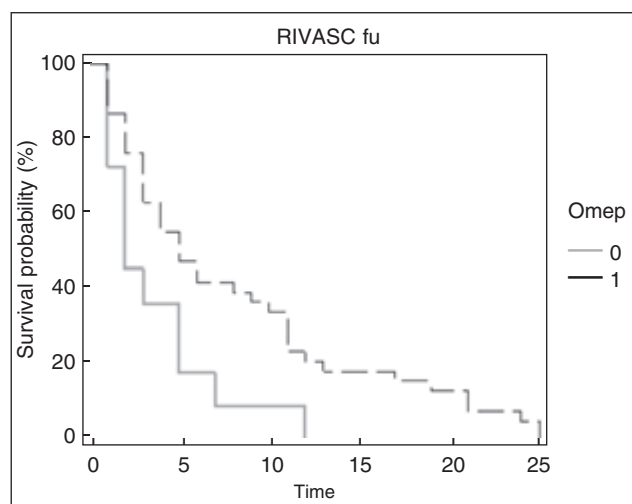


Figura 4. Curva di Kaplan Meyer, evento rivascolarizzazione.

che inibiscano l'attività di questo enzima porti a una riduzione dei livelli farmacologici del metabolita attivo di clopidogrel e a una riduzione dell'efficacia clinica. Sebbene la dimostrazione dell'inibizione del CYP2C19 vari all'interno della classe degli inibitori della pompa protonica, gli studi clinici suggeriscono una possibile interazione fra clopidogrel e tutti gli inibitori di pompa protonica, ma diversi studi randomizzati e prove in vitro hanno mostrato che esomeprazolo e omeprazolo sono i più potenti inibitori del CYP2C19, d'altra parte la nota EMEA del 2010 suggerisce di evitare l'uso di esomeprazolo e omeprazolo in associazione al clopidogrel.¹⁵⁻¹⁸

Nel nostro studio tra i due gruppi **E/O** e **AT**, omogeneamente distribuiti per le variabili considerate, vi è una maggiore incidenza di eventi cardiaci avversi nel gruppo **E/O**.

In seguito a un'analisi multivariata, si è visto come soprattutto l'omeprazolo sia responsabile dell'assetto altamente pro trombotico nel gruppo **E/O**. Il fatto che l'esomeprazolo, invece in seguito alla suddetta analisi non è risultato essere predittore indipendente, è stato spiegato alla luce dell'esiguo numero di soggetti trattato con questo IPP. Ulteriore elemento di prova, che omeprazolo od esomeprazolo quando associati a terapia di doppia antiaggregazione riducano il potere antiaggregante di quest'ultima, è il dato che nel sottogruppo dei pazienti, trattati con stent medicato, ci sia una maggior numero di eventi di SCA e rivascolarizzazione nel gruppo **E/O** rispetto **AT**, eventi che non possono essere giustificato dall'elevata trombo-

genicità dello stent medicato, in quanto il trattamento con DES è omogeneo nei due gruppi.

Tali risultati sono coerenti con il meccanismo ipotizzato dell'inibizione dell'attività antiaggregante del clopidogrel dovuta a omeprazolo ed esomeprazolo.

Diversi studi propongono, infatti, un meccanismo biologico a sostegno delle conclusioni da noi raggiunte. Precedenti studi hanno, infatti, dimostrato che gli IPP riducono l'effetto antiaggregante del clopidogrel.¹⁰⁻¹⁹⁻²⁰ Clopidogrel e IPP condividono una via metabolica comune a livello epatico mediata dal citocromo P450. Gilard e collaboratori hanno dimostrato che i pazienti che prendevano il clopidogrel e IPP dopo stenting, avevano un'inibizione piastrinica inferiore a chi non prendeva IPP.²⁰

In base ai dati ottenuti da questo piccolo studio, si può affermare che l'uso concomitante di clopidogrel e omeprazolo dopo ospedalizzazione per cardiopatia ischemica in pazienti sottoposti a stenting, è associato a un più alto rischio di esiti avversi, se confrontato all'uso di clopidogrel senza omeprazolo.

Tuttavia bisogna considerare la presenza di alcuni limiti del nostro studio quali, la possibilità di errori dovuti ai limiti del follow-up telefonico, l'eventuale ridotto assorbimento della mucosa intestinale la presenza di residual confounding a contributo dell'associazione e soprattutto, il bias di selezione che può essere dovuto alla presenza di soggetti che presentano un polimorfismo del citocromo CYP2C19. Studi, infatti, hanno dimostrato che un polimorfismo del gene per il citocromo CYP2C19 è associato a una più elevata aggregabilità piastrinica e a un incremento di eventi cardiaci avversi simile agli scarsi effetti antiplastrinici di omeprazolo o esomeprazolo.²¹ Sia l'elevata attività piastrinica legata a una inibizione di esomeprazolo o omeprazolo sul clopidogrel sia una non risposta al clopidogrel legata a un polimorfismo del citocromo P 450 sono associati a un aumentato rischio di eventi avversi dopo impianto di stent.²²⁻²³

Nonostante ciò i risultati osservati supportati da studi fisiopatologici consolidano l'ipotesi di partenza e quindi portano a valutare con attenzione l'uso di omeprazolo ed esomeprazolo in pazienti ad alto rischio cardiovascolare. Lo studio infatti fornisce ulteriori prove

epidemiologiche che insieme ai risultati dello studio di Ho e collaboratori e i dati riportati da Aubert e collaboratori evidenziano la necessità di indagini supplementari²⁴⁻²⁵, infatti, lo studio di O'Donogue e collaboratori e dati preliminari di altri 2 trial, PRINCIPLE-TIMI 44 e TRITON-TIMI 38, sembrano smentire l'associazione tra uso di IPP in combinazione a clopidogrel e aumento del rischio di esiti avversi.²⁶⁻²⁷

In attesa di ulteriori elementi di prova riteniamo che sia da scoraggiare l'associazione omeprazolo + clopidogrel, esomeprazolo + clopidogrel come prescrizione di routine profilattica, come molte volte viene usata, dopo impianto di stenting coronarico. In accordo alla nota EMEA del 17 marzo 2010 consigliabile invece l'uso di altri gastroprotettori.

Bibliografia

1. Angiolillo J, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Variability in Individual Responsiveness to Clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1505-1516.
2. Geiger J, Teichmann L, Grossmann R, et al. Monitoring of clopidogrel action: comparison of methods. *Clin Chem* 2005; 51: 957-965.
3. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2429-2436.
4. Mega JL, Close SL, Wiviott SD et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360: 354-362.
5. Chen BL, Zhang W, Li Q et al. Inhibition of ADP-induced platelet aggregation by clopidogrel is related to CYP2C19 genetic polymorphisms. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35: 904-908.
6. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1996; 331: 496.
7. Serruys P, De Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2007; 8: 489.
8. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. For the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001; 345: 494-502.
9. Chan FK, Ching JY, Hung LC, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med*. 2005; 352: 238-44.
10. Ho P, Maddox T, Wang Li et al. Risk of Adverse Outcomes Associated With Concomitant Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Following Acute Coronary Syndrome. *JAMA* 2009; 301(9): 937-944.
11. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; 180: 713-8.

12. Sibbing D, Morath T, Stegherr J et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost.* 2009; 101: 714-719.
13. Desta Z, Zhao X, Shin JG et al. Clinical significance of the cytochrome P4502C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 913-58.
14. Klotz U. Clinical impact of CYP2C19 polymorphism on the action of proton pump inhibitors: a review of a special problem. *Int J Clin Pharmacol Ther*; 2006; 44:297-302.
15. Li XQ, Andersson TB, Ahlstrom M et al. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Disp* 2004; 32: 821-7.
16. Cuisset T, Frere C, Quilici J. et al. Comparison of Omeprazole and Pantoprazole Influence on a High 150-mg Clopidogrel Maintenance Dose The PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) Prospective Randomized Study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1149-1153.
17. Nota EMEA 17/03/2010.
18. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/ AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons and endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50(7): 1-157.
19. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M. et al. Genetic determinants of response to Clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2009; 360: 363-375.
20. Gilard M, Arnaud B, Le Gal G, Abgrall JF, Bosch J. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin [published online ahead of print August 8, 2006]. *J Thromb Haemost.* 2006; 4(11): 2508-2509.
21. Frere C, Cuisset T, Morange PE, et al. Effect of cytochrome P450 polymorphisms on platelet reactivity after treatment with clopidogrel in acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2008; 101(8): 1088-1093.
22. Barragan P, Bouvier JL, Roquebert PO, et al. Resistance to thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003; 59(3): 295-302.
23. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction [published online ahead of print June 7, 2004]. *Circulation.* 2004; 109(25): 3171-3175.
24. Ho P, Maddox T, Wang Li et al. Risk of Adverse Outcomes Associated With Concomitant Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Following Acute Coronary Syndrome. *JAMA* 2009; 301(9): 937-944.
25. Aubert RE, Epstein RS, Teagarden JR, et al. Proton pump inhibitors effect on clopidogrel effectiveness: the Clopidogrel Medco Outcomes Study. *Circulation.* 2008; 118: 815.
26. Wiviott SD et al. *Circulation* 2007; 116: 2923-32.
27. Wiviott SD et al. *Lancet* 2008; 371: 1353-6.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Francesca Macaione,
Via Giuseppe Mulè 25
90129 Palermo
Tel.: +393290054524
Fax: +390916554301
E-mail: francescamac85@libero.it

Un caso di sindrome di Tako-Tsubo che svela una grave malattia renale

E. Cuozzo, M. Spina, F. Liggi, MC. Cadoni, MC. Mereu, G. Decandia

Cardiologia P.O. N.S. di Bonaria S. Gavino M.le; ASL 6 Sanluri U.O. Nefrologia e Dialisi; Dipartimento Medicina Generale P.O. N.S. di Bonaria S. Gavino M.le; ASL 6 Sanluri Dipartimento Cuore, Servizio Emodinamica Ospedale S. G. di Dio; ASL 8 Cagliari

CASO CLINICO

Una donna di 46 anni, è giunta nel maggio 2009 al Pronto Soccorso del nostro Ospedale per sincope a domicilio in apparente pieno benessere.

All'anamnesi la paziente risultava ipertesa, fumatrice (20 sigarette/die) con storia di calcolosi bilaterale a stampo e pregresso posizionamento di doppio J dopo trattamento con litotrissia nel 2000. Da circa due anni aveva sospeso la terapia antipertensiva e non effettuava controlli clinici da oltre 7 anni.

La paziente giungeva in PS accompagnata dai volontari del 118 per episodio sincopale avvenuto nell'orto di casa dove veniva trovata riversa al suolo dai familiari. All'esame obiettivo in PS era presente

un evidente stato di agitazione psicomotoria e modica dispnea intensa, la paziente negava dolore toracico; la frequenza cardiaca era di 110 bpm, la PA 150/90 mmHg.

All'elettrocardiogramma: sopraslivellamento del tratto ST, evidenza di onde T negative e allungamento del tratto QT, in tutte le derivazioni (Fig 1).

L'ecocardiogramma mostrava un ventricolo sinistro di volume e spessori ai limiti superiori della normalità; discinesia dei segmenti medio-apicali, ipercontrattilità dei segmenti basali e funzione globale leggermente ridotta (EF 50%). Gli esami ematochimici urgenti evidenziavano una positività degli enzimi di citonecrosi miocardica (CK 1040: UI/L; CKMB: 58 UI/L, troponina I: 3.607 ng/ml); un quadro di grave

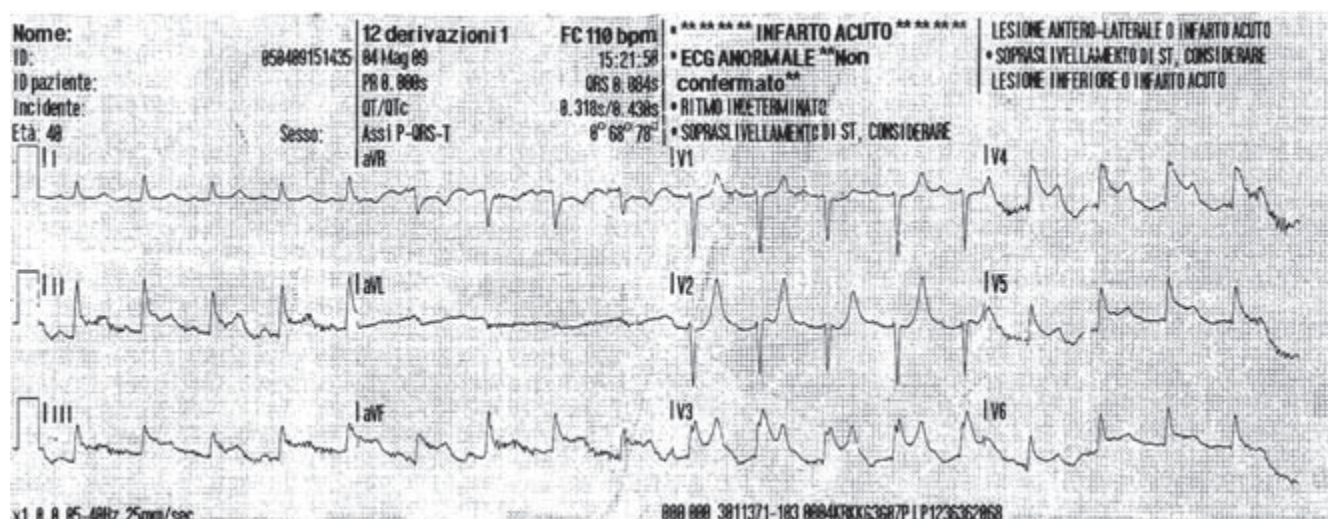


Figura 1. ECG all'ingresso in PS.

insufficienza renale (Cr_s:14.4 mg/dl; urea: 393 mg/dl); acidosi metabolica severa e alterazioni dell'equilibrio idroelettrolitico (PH: 7,080; HCO₃⁻ act: 7,0 mmol/l; BE: - 21 mmol/l; AnGap: 24,6 mmol/l; Ca sierico 5.1 mg/dl; K: 5,5 mEq/l; Na: 134 mEq/l; P: 8,1 mg/dl); anemia e leucocitosi con formula normale (Hb: 7 gr/dl; Hct: 23%; GB: 10830).

La paziente veniva pertanto trasferita entro 90' in altra UTIC con emodinamica e sottoposta a coronarografia d'urgenza, risultata negativa per malattie coronariche in atto (Figg. 2 e 3). La ventricolografia era



Figura 2. Coronaria sinistra.

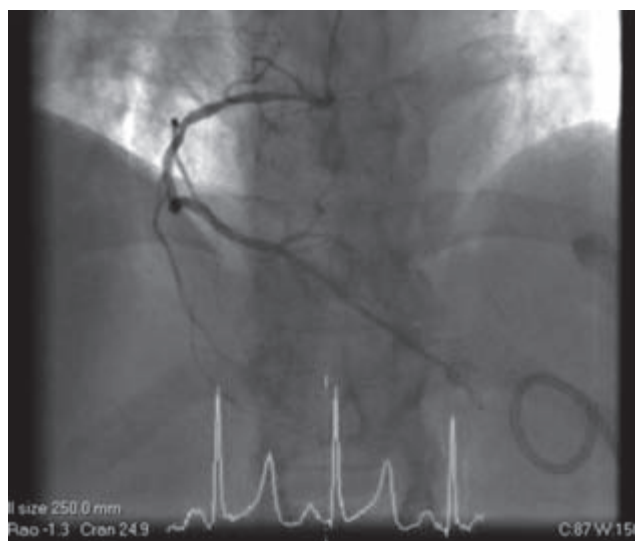


Figura 3. Coronaria destra.

significativa per cardiomiopatia tipo Tako-Tsubo (Fig. 4). Successivamente è stato effettuato trattamento depurativo extracorporeo in urgenza, continuato per altri 5 giorni consecutivi e terapia farmacologica con ACE-inibitore, ASA, eparina a basso peso molecolare e beta-bloccanti.

La diagnosi di cardiomiopatia di Tako-Tsubo è stata successivamente confermata a distanza di due giorni dal ricovero dal decremento, dopo il picco massimo alla 30^a ora, degli enzimi di necrosi miocardica e della troponina I (CK: 650 UI/L; CKMB: 36UI/L; troponina I: 1.500 UI/L) e dal controllo ecocardiografico che documentava segni di regressione delle alterazioni segmentarie di cinetica e ripristino della funzione sistolica globale (FE 63%); all'ECG: persistenza dei segni di anomalia dell'onda T e del tratto QT (Fig. 5).

La paziente veniva dimessa dopo 18 giorni di degenza ospedaliera con un quadro di IRC da presumibile calcolosi a stampo bilaterale, in trattamento sostitutivo trisettimanale per assenza di un recupero della funzione renale.

DISCUSSIONE

L'incidenza di complicanze cardiache in corso di malattia renale cronica è rilevante, e la mortalità cardiovascolare è notevolmente aumentata rispetto alla popolazione generale fin dalle sue fasi precoci. Molti fattori tradizionali ma soprattutto quelli non tradizionali (stress ossidativo, infiammazione, anemia, altera-

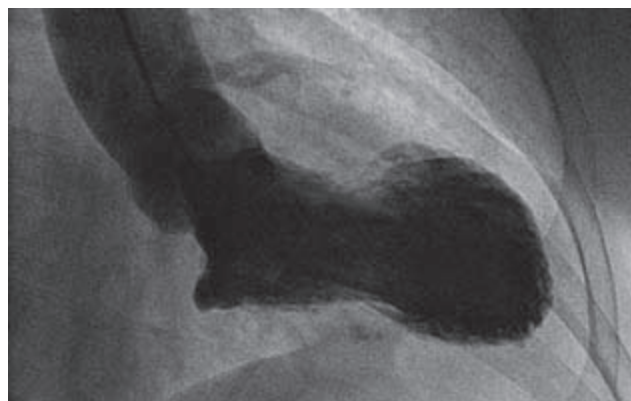


Figura 4. Ventricolografia.

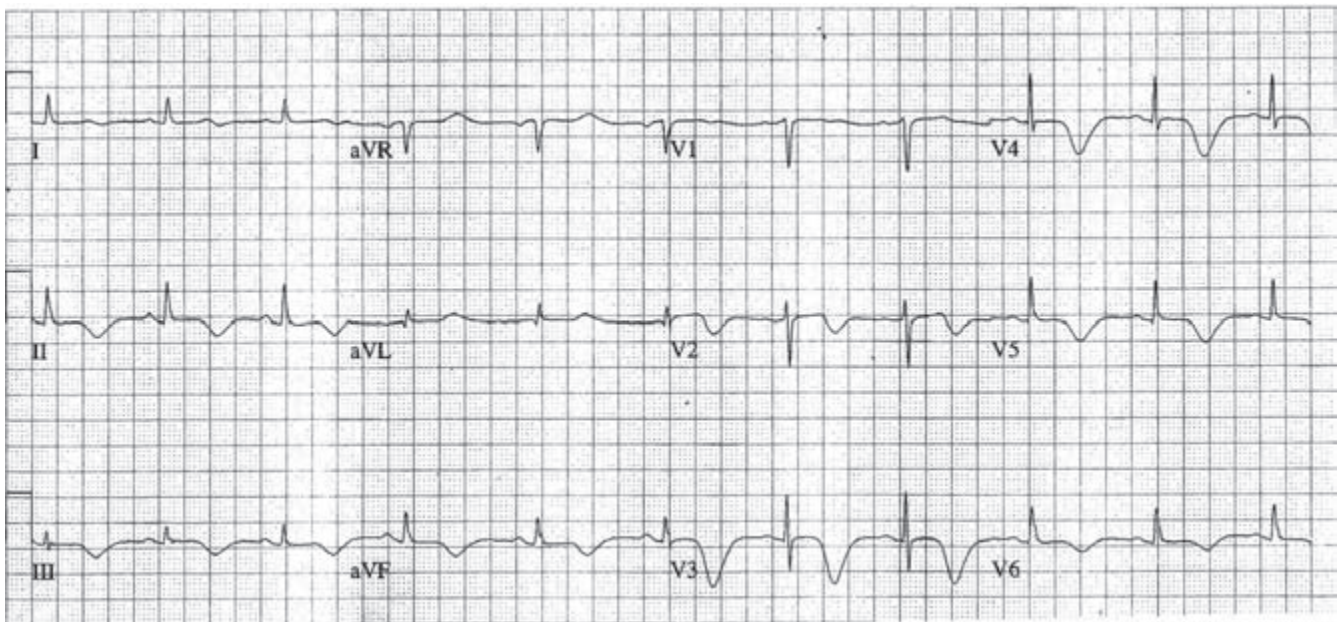


Figura 5. ECG al 2° giorno (FC 62 bpm; QTc 057 ms).

zioni del metabolismo calcio-fosforo ecc.) sono responsabili dell'ampio spettro di alterazioni cardiovascolari nei pazienti uremici.

La cardiomiopatia Tako-Tsubo è una sindrome caratterizzata da una transitoria e talora grave disfunzione regionale del ventricolo sinistro, che si manifesta clinicamente con caratteri sovrapponibili a quelli di una sindrome coronarica acuta, in assenza di lesioni coronariche significative al controllo angiografico e si accompagna a modesto rilascio degli enzimi di citonecrosi miocardica con modificazioni all'elettrocardiogramma (sopraslivellamento del tratto ST o inversione dell'onda T).

Il nome deriva dal coinvolgimento prevalente dell'apice del ventricolo sinistro, il quale, in concomitanza con l'ipercinesia dei segmenti basali dello stesso, assume una forma simile a quella del cestello, il takotsubo, usato dai pescatori giapponesi per la cattura dei polpi.

Risalgono all'inizio degli anni Novanta le prime segnalazioni in letteratura dell'elevata incidenza che tale sindrome sembrava avere nella popolazione giapponese e in particolare nel sesso femminile in post menopausa.¹ La patogenesi è ancora dibattuta, anche perché le casistiche a disposizione sono piuttosto

esigue e basate su case report.² Le ipotesi patogenetiche più segnalate sembrano essere: il ruolo dello spasmo multivasale coronarico;³ la disfunzione del microcircolo coronarico mediata dal sistema nervoso simpatico⁴ e lo "stordimento" miocardico in conseguenza di elevati livelli di catecolamine.⁵ Inoltre sono state esaminate le correlazioni tra carenza estrogenica e disfunzione endoteliale⁶ e le caratteristiche anatomiche e funzionali dell'apice del ventricolo sinistro, alla base delle alterazioni della cinetica in questa sede.⁷

In letteratura i numerosi casi clinici di cardiomiopatia di Tako-Tsubo descritti sono spesso secondari a eventi legati a stress emotivo e/o fisico e in prevalenza nel sesso femminile in post menopausa (il 90% in età > 50 anni).⁸

Considerando pertanto le diverse ipotesi eziopatogenetiche, nel nostro caso noi pensiamo che l'IRC "late referral" sia stata la causa scatenante di questa cardiomiopatia. Infatti la paziente, non in post menopausa, non aveva presentato un evento di stress antecedente l'insorgenza della cardiomiopatia ma piuttosto una uremia terminale asintomatica fino al giorno del ricovero. È probabile, come documentato da studi clinici, che la malattia renale cronica abbia causato uno squi-

librio di concentrazione tra ossido nitrico e norepinefrina, con conseguente incremento plasmatico dei valori di catecolamine e ipertono del sistema nervoso simpatico.⁹

Inoltre conosciamo molto bene il ruolo del calcio nella contrattilità miocardica e nella glicogenolisi indotta dall'epinefrina a livello delle cellule muscolari lisce;¹⁰ la severa ipocalcemia potrebbe essere stata anche causa delle alterazioni elettrocardiografiche rilevate.¹¹

CONCLUSIONI

Ancora una volta è confermata l'esistenza dell'asse cuore-rene che giustifica l'aumento del rischio di morbidità e mortalità esistente nei pazienti uremici. Nel nostro caso l'angiografia primaria ha consentito una precisa diagnosi di questa cardiomiopatia evitando la terapia trombolitica e quindi ulteriori rischi emorragici alla paziente. La sempre maggiore diffusione di questa tecnica nelle sindromi coronariche acute, probabilmente permetterà di riconoscere sempre più questa rara cardiomiopatia e di chiarire la sua eziopatogenesi permettendo anche una strategia terapeutica mirata.

Bibliografia

1. Sato H, Tateishi H, Uchida T. "Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. Clinical aspects of myocardial injury: from ischemia to heart failure". Tokyo: Kagakuhyouounsha, 1990:54-64.
2. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, et al. "For Angina pectoris-myocardial Infarction Investigations in Japan. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction" J Am Coll Cardiol 2000; 38: 11-8.
3. Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M. "Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases" J Cardiol 1991; 21: 203-14.
4. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. "Myocardial perfusion and fatty acid metabolism in patients with tako-tsubo like left ventricular dysfunction" J Am Coll Cardiol 2003; 41: 743-8.
5. Akashi YJ, Barbaro G, Sakurai T, Nakazawa K, Miyake F. "Cardiac autonomic imbalance in patients with reversible ventricular dysfunction takotsubo cardiomyopathy" QJM 2007; 100:335-43.
6. Deo GW, "Recognition of the apical ballooning syndrome in United States" Circulation 2005; 111: 338-9.
7. Ibanez B, Navarro F, Farre J, et al. "Takotsubo transient left ventricular apical ballooning is associated with a left anterior descending coronary artery with a long course along the apical diaphragmatic surface of the left ventricle" Rev Esp cardiol 2004; 57:209-16.
8. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, et al. "Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systemic review" European Heart J 2006; 27: 1523-29.
9. Converse RL, Jacobsen TN, Toto RD, et al. "Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure" N Engl J Med 1992 Dec 31; 327(27): 1912-8.
10. Schlaich M, Socratous F, Hennebry S, et al. "Sympathetic activation in chronic renal failure" Jasn 2009; 20 (5): 933-39.
11. Katz, AM. "Mechanism and control of the cardiac contractile process" Physiology of the Heart Raven Press, New York 1992, p.178.

Il lavoro è presentato da un profondo conoscitore dei problemi legati alla responsabilità professionale medica e rappresenta da una parte una rivisitazione del problema in ambito giuridico e, dall'altra, una puntualizzazione di quelli che sono gli orientamenti attuali sull'argomento.

Il lavoro è trattato in maniera semplice e chiara per un pubblico non avvezzo ai termini giuridici ma, nel contempo, esaustivo nei contenuti.

S. Cocuzza

La responsabilità medica: orientamenti attuali e prospettive

*Relazione presentata alle XIII Giornate medico-legali romane ed europee
40° congresso nazionale Simla – Roma, 15-17 giugno 2010*

Giorgio Santacroce

Presidente della Corte di Appello di Roma

I.

Nei listini della borsa del diritto il titolo “responsabilità medica” viene segnalato in continuo e forte rialzo, alimentando così un diffuso senso di disagio nella classe medica in generale e in alcune specializzazioni mediche in particolare (chirurghi, ginecologici, radiologi, medici del pronto soccorso), il cui effetto più preoccupante (per non dire devastante) è il ricorso alla pratica della *medicina difensivistica* nella sua duplice forma di rinuncia a prestare la propria opera in situazioni di rischio clinico suscettibili di possibili strascichi giudiziari e di prescrizione in via cautelativa di accertamenti diagnostici e interventi terapeutici il più delle volte non strettamente necessari sotto il profilo terapeutico, se non addirittura inutili.

È, questo, un fenomeno non solo enfatizzato dai mass media sempre pronti a dare il massimo risalto mediatico alle vicende di “malasanità”, ma realmente e oggettivamente in crescita esponenziale, come dimo-

stra l'aumento costante di cause civili e penali di responsabilità professionale, a riprova dell'enorme incidenza che l'insuccesso medico, vero e presunto che sia, finisce per avere sulla vita dei pazienti e dei loro familiari. E tutto ciò nonostante che il numero dei casi in cui si produce un evento avverso sia piuttosto esiguo rispetto al numero complessivo di interventi terapeutici che vengono praticati ogni anno.

Perdurando l'assenza di norme specifiche di riferimento per la capacità di resistenza che alcune categorie dogmatiche tradizionali del diritto civile e del diritto penale oppongono a un intervento di adeguamento legislativo alle esigenze di tutela proprie dell'attività medica (si sa che a essere messi in discussione sono soprattutto i concetti di colpa e di causalità), la strada dell'adeguamento offerta dalla giurisprudenza resta allo stato quella più realisticamente percorribile. In nessun altro settore, come quello del danno alla salute, si è fatto e si continua a far riferimento al “diritto vivente”. Lo ha dimostrato, a tacer d'altro, l'ennesima

rilettura fornita dalle Sezioni Unite Civili (11 novembre 2008, nn. 26972, 26973, 26974 e 26975) sulla storia infinita del danno non patrimoniale, come categoria ampia e onnicomprensiva, al cui interno non è possibile ritagliare ulteriori sottocategorie, se non con una valenza meramente descrittiva. Il rifiuto della figura del danno esistenziale come voce autonoma di danno risarcibile non poteva essere più netto, per il modo non indulgente e liquidatorio della risposta data dai giudici supremi, giustamente preoccupati di evitare duplicazione di risarcimenti per i medesimi pregiudizi.

Nell'ultimo decennio la giurisprudenza di merito (e, in misura ancor più incisiva, quella di legittimità) hanno giocato un ruolo determinante in questo campo e si sono rivelate un input fondamentale nell'elaborazione di teorie in grado di sciogliere alcuni dei nodi maggiormente controversi che caratterizzano la responsabilità medica, ripensando istituti cardine del diritto civile e di quello penale, come il consenso dell'avente diritto, la ripartizione dell'onere probatorio in giudizio, la sostanziale equivalenza degli obblighi che gravano a livello normativo sulle strutture pubbliche e su quelle private nei confronti dei pazienti, il superamento della distinzione tra prestazioni di facile esecuzione (o routinarie) e prestazioni implicanti la soluzione di problemi tecnici di particolare difficoltà, il tendenziale abbandono della dicotomia (oggi ritenuta puramente descrittiva) tra obbligazioni di mezzi e obbligazioni di risultato.

A provocare l'incremento del contenzioso giudiziario non sono tanto i casi di *malpractice* sanitaria riferibili all'apporto causale di fattori di ordine tecnico-strutturale, quanto le denunce (e le azioni civili) promosse nei confronti dei medici, nel quadro della sempre più diffusa pretesa di definire il fallimento dell'impresa diagnostica e terapeutica attraverso il richiamo a un paradigma di "colpa" inteso in senso autoreferenziale e troppo dilatato, funzionale al soddisfacimento della pretesa, prospettata come prioritaria e ineludibile, di garantire sempre e comunque la guarigione del paziente.

Specie quando sono sottoposti a procedimento penale per gli esiti infausti di interventi di cui si assume l'inadeguatezza o l'erroneità, i medici sentono gravare

su di se stessi le conseguenze sia del rischio più squisitamente "terapeutico" (originato dall'intervento svolto), peraltro sempre in agguato nelle pratiche di maggiore complessità, sia del rischio cosiddetto "clinico", proprio della patologia che affligge il malato. Come è stato giustamente osservato (Palazzi), gli straordinari progressi compiuti dalla medicina negli ultimi decenni hanno fatto nascere nell'uomo moderno la convinzione di un senso di onnipotenza che si accompagna a un atteggiamento socio-culturale di rifiuto psicologico della morte e di altri eventi infausti quale conseguenza del rischio clinico (e a maggior ragione di quello terapeutico). In breve e paradossalmente, l'uomo moderno è portato ad accettare più l'evento infausto che è conseguenza di un rischio volontariamente assunto (come quello inerente alla circolazione stradale, oppure all'assunzione di sostanze stupefacenti), che quello conseguente a un trattamento medico.

Volendo tentare di schematizzare i punti fermi e le aperture suggerite dall'attuale "diritto vivente", così come cristallizzati da alcune recenti pronunce giurisprudenziali, viene naturale osservare che il tema della responsabilità medica è ancora ben lontano dall'aver assunto una configurazione razionale e unitaria. Lo dimostra in modo sintomatico il diverso atteggiamento valutativo espresso dal giudice di legittimità in ambito penale e in ambito civile sul problema della colpa e del nesso causale, dove manca un'uniformità di vedute in ordine alle coordinate dell'onere della prova della causalità cosiddetta omissiva, in ipotesi possibile per le sostanziali affinità tra la responsabilità penale e la responsabilità civile extracontrattuale, impossibile a istituirsi invece quando si giunge ad affermare il principio della responsabilità contrattuale della struttura e della responsabilità da *contatto sociale* del medico dipendente, come hanno fatto di recente le Sezioni Unite Civili.

Ma procediamo con ordine, per rendere il discorso più intelligibile.

Traendo spunto da precise e inequivocabili scelte di campo compiute dalla giurisprudenza, dove sembrano affiorare a volte valutazioni di pura politica del diritto.

II.

La maggior parte dei processi penali per casi di responsabilità medica affronta problemi legati alla rilevanza penale dell'intervento medico in assenza di consenso informato del paziente, all'accertamento del nesso causale tra la condotta e l'evento lesivo verificatosi e al riconoscimento della colpa del medico in relazione all'errore terapeutico.

Su ognuno di questi problemi la giurisprudenza di legittimità ha cercato di fare chiarezza, anche a livello di Sezioni Unite e quindi nella prospettiva di assicurare l'uniforme applicazione del diritto penale, risolvendo non pochi contrasti giurisprudenziali risalenti nel tempo.

Come è avvenuto, per esempio, con riferimento all'inquadramento giuridico del *trattamento medico arbitrario*, dove, in assenza di una specifica norma incriminatrice, il disvalore penale del fatto è stato tutto polarizzato sulla lesione della integrità fisica e i profili del mancato rispetto dell'intangibilità della libertà di autodeterminazione del paziente sono stati interamente assorbiti dalla violazione oggettiva delle *leges artis* da parte del medico. Giungendo alla conclusione che il trattamento eseguito in assenza del previo consenso informato del paziente, ma in conformità alle regole dell'arte e con esito fausto non espone il medico ad alcuna responsabilità penale, né per il delitto di violenza privata (art. 610 c.p.), né per il delitto di lesioni personali volontarie (art. 582 c.p.) (Cass., Sez. Un., 18 dicembre 2008, Giulini).

Probabilmente sulla soluzione adottata hanno influito come criteri di valutazione ermeneutica il *principio di offensività* e quello di *tassatività* della fattispecie penale (della serie: se non c'è lesione dell'integrità fisica e morale del paziente, realisticamente individuata nella tutela del diritto alla "salute", non può esserci reato), ma non può sottacersi che, in apertura della sentenza delle Sezioni Unite richiamata, viene evidenziato il carattere di *extrema ratio* della tutela penale "a fronte di eventuali meccanismi sanzionatori alternativi che operano sul terreno civilistico-risarcitorio o anche amministrativo-disciplinare". A riprova che la più recente giurisprudenza di legittimità intende

risparmiare il più possibile al diritto penale un contenzioso quanto mai spinoso e delicato, come è quello relativo all'acquisizione del consenso informato da parte del paziente, che pone sempre notevoli difficoltà nella ricostruzione del fatto, lasciandolo al diritto civile, nel cui ambito peraltro già da tempo viene trattato e discusso.

In quest'ottica revisionista va letta anche l'ormai nota sentenza Franzese sempre delle Sezioni Unite (12 luglio 2002 n. 27, in *Cass. pen. mass. ann.*, 2002, n. 1224, p. 3643), salutata coralmemente come un "fondamentale contributo all'etica e alla razionalità del processo penale" e che ha praticamente riscritto la teoria della causalità omissiva, offrendo una chiave di lettura del testo dell'art. 40 cpv. c.p. diversa da quella comunemente accolta, aggiungendo all'affermazione che "non impedire un evento che si ha l'obbligo giuridico di impedire equivale a cagionarlo" le parole "se il compimento dell'attività omessa avrebbe *impedito con quasi certezza il verificarsi dell'evento*"; mostrando di voler abbandonare in questo modo, una volta per tutte, il vecchio criterio della valutazione statistica espressa in discutibili e poco rassicuranti cifre percentuali e, quindi, affidata a coefficienti indeterminati di tipo probabilistico, destinati a provocare un aumento del rischio per il medico, chiuso tra l'incudine di un giudizio severo "quando fa" e il martello di un giudizio altrettanto severo, se non addirittura più severo, "quando non fa".

Non pochi commentatori hanno criticato l'ampiezza applicativa del paradigma causale proposto, la cui concreta operatività postula – si dice – un livello di riscontro probatorio difficile da attingere, facendo sorgere la ragionevole preoccupazione di garantire così facendo la pressoché costante impunità di condotte anche gravemente colpose del medico solo perché sfornite di incidenza determinante sull'evoluzione sfavorevole della malattia. Solo perché, insomma, queste condotte *non posseggono quell'alto grado di probabilità logica e di credibilità razionale* che richiede la sentenza Franzese.

Ad approdi rigoristici ed eccessivamente stigmatizzanti continuano a ispirarsi invece gli attuali orientamenti giurisprudenziali in tema di colpa medica, identificata tout court con la violazione oggettiva delle

leges artis che regolano determinate tipologie di interventi, probabilmente per la preoccupazione di assicurare comunque la risarcibilità del danno subito dal paziente. L'unico dato in un certo senso tranquillizzante è che, nonostante la presenza crescente di protocolli, di linee guida e di altri consimili documenti che mirano a standardizzare il comportamento medico doveroso, l'errore terapeutico che è alla base della colpa medica, seguita a ricalcare i contenuti tipici delle categorie penalistiche classiche dell'imperizia, dell'imprudenza e della negligenza, stante la flessibilità delle regole cautelari e le difficoltà intrinseche di attuare una standardizzazione dell'attività medica che si sviluppa di regola attraverso una pluralità di atti, distinti e autonomi l'uno dall'altro.

III.

Per capire dove mira a parare il discorso non sembra inutile accennare anche ad alcune novità che si registrano nella giurisprudenza civile, prima tra tutte l'apertura delle Sezioni Unite verso una nuova impostazione del *danno causato al paziente da un medico dipendente da una struttura sanitaria*, dove sembrano essersi ormai consolidati il principio della responsabilità contrattuale dell'ente e quello della responsabilità da *contatto sociale* del medico dipendente, cui si applicano le regole comuni sull'inadempimento fissate dall'art. 1218 c.c.

La soluzione unitaria della responsabilità contrattuale dell'ente e del medico dipendente elaborata dalla più recente giurisprudenza di legittimità (cfr. Cass., 13 aprile 2007, n. 8826; ma, sia pure incidentalmente, vedi anche Cass., Sez. Un., 11 gennaio 2008, n. 577 in materia di danno conseguente a trasfusioni e uso di emoderivati) va percepita come la conclusione di un lungo percorso interpretativo che, a fronte dell'incertezza del dato normativo e della molteplicità di opinioni elaborate in dottrina, si è sviluppato nel corso degli ultimi dieci anni dando risalto alla funzione propulsiva che il giudice è chiamato a svolgere quando le previsioni normative non consentono l'inquadramento delle fattispecie concrete nei modelli previsti

dal legislatore. Il che permette di far emergere – nel quadro di un'accresciuta e più sentita presa di coscienza della tutela del diritto alla salute – una nuova prospettiva valutativa, volta a sostituire l'espressione "responsabilità del medico" con quella di "responsabilità medico-sanitaria", a testimonianza della mutata percezione dell'*ars medica* che si va registrando nella mentalità di una società sempre più carica di attese, che pone al centro del dibattito sulla responsabilità medica *l'attività sanitaria tradotta in servizio*, affiancando alla responsabilità del singolo professionista quella della struttura in cui opera, sia essa una struttura pubblica o una casa di cura privata, e abbandonando, per questa via, la pretesa alla guarigione come obiettivo finale astratto della singola e isolata attività medica per assecondare un desiderio più realistico e generalizzato di rivalsa economica in caso di fallimento delle cure. In linea con il fulcro della gestione del rischio clinico che poggia – si sa – sulla dimensione cognitiva dell'errore, imponendo il passaggio da un approccio di ordine essenzialmente "personale" (in cui si pone l'accento sull'errore del medico, colpevolizzandolo) a uno di "sistema", in cui l'attenzione si sposta sull'interazione dell'atto medico con le modalità del trattamento e con lo stesso ambiente in cui opera, investendo il processo assistenziale nel suo complesso.

Inseguendo i diversi itinerari emergenti dalle esperienze e dalle politiche sanitarie dei vari Stati membri dell'Unione Europea, negli ultimi tempi si registra anche in Italia un superamento del modello di responsabilità professionale legato alla figura ottocentesca del libero professionista e rimasto pressoché invariato come parametro generale di disciplina della responsabilità medica, spostando il peso della responsabilità sulla struttura sanitaria e sul ruolo centrale che essa svolge nell'erogazione del servizio sanitario, ipotizzando per questa via una responsabilità autonoma della struttura per fatto proprio, costituito dalla violazione di uno specifico obbligo (contrattuale) posto a suo carico, individuato come *obbligo di garanzia* di uno *standard* organizzativo adeguato alle esigenze di tutela della salute e distinto, come tale, da quello che fonda la responsabilità individuale (pure contrattuale del medico).

In questa direzione si muovono alcuni recenti disegni di legge di iniziativa parlamentare, dove si chiama in gioco la responsabilità delle aziende sanitarie e di coloro che presiedono alla gestione e all'organizzazione dei servizi sanitari al loro interno per deficit organizzativo e violazione degli obblighi di sicurezza nell'evoluzione delle cure, dell'assistenza e degli interventi sanitari (n. 1183, sen. Bianchi; n. 1067; sen. Gasparri e altri), e dove si prevedono misure atte a prevenire e a ridurre i danni derivanti dall'errore medico puntando sull'istituzione di un regime obbligatorio di copertura assicurativa a livello regionale e/o aziendale per la responsabilità civile delle strutture ospedaliere per fatto proprio e per i fatti dei dipendenti in danno di terzi, con massimali minimi e premi stabiliti annualmente (n. 50: Tomassini e Malan; n. 1067: Gasparri e altri; n. 352: Carrara e altri), sebbene sia in atto da tempo una fuga del comparto assicurativo da questo tipo di rischio.

Ma non è tutto. Con un recente decreto legislativo (del 4 marzo 2010, n. 28) è stato introdotto in Italia il nuovo istituto della *mediazione finalizzata alla conciliazione*, che, tra le materie che ne costituiscono l'oggetto, ha inserito anche le controversie in ambito sanitario, tra medico e paziente. Si tratta di un'autentica novità, la prima forma di *privatizzazione della giustizia* l'ha definita qualcuno. Fin dalla sua apparizione ha posto però non pochi problemi. E quali sono è presto detto. Il fallimento della mediazione non preclude l'accesso alla giustizia statale, il che – si dice – rischia di rendere il passaggio obbligatorio della mediazione una mera formalità. Qualcuno non nasconde che ci si aspettava qualcosa di più specifico per l'errore medico, la cui valutazione non può essere ridotta al rango di una bega di condominio o dello sfratto da un immobile. E ancora: a favorire la conciliazione tra le parti dovrà essere un mediatore. Chi sarà costui, quale formazione dovrà avere? Chi dovrà e potrà formarlo? Che cosa deve saper fare? In base a quali criteri verrà scelto? *Aiutare le parti a recuperare un rapporto di fiducia, guardando più al futuro che al passato*, si dice. E questo è senz'altro vero parlando di medici, con i quali si è facilmente destinati a incontrarsi più volte nel corso della vita. Ma resta il problema di fondo. Come si

formano e chi li forma i mediatori, dato che l'attività di questi signori non è di quelle che si improvvisano?

Il senso complessivo di questa evoluzione della politica giuridico-sanitaria, se sembra rispecchiare per un verso la progressiva spersonalizzazione dell'attività medica, si riallaccia per altro verso e in una qualche misura al modello contrattuale unitario della prestazione medica globalmente intesa tracciato dai giudici delle Sezioni Unite Civili e riconoscibile per via del contenuto complesso e articolato che la caratterizza.

Sul versante penale, il disagio dei medici ha trovato una significativa manifestazione in una proposta di legge (la n. 1884 dell'on. Santelli) che contiene due interessanti novità: la prima è un'ennesima lettura dell'omissione causalmente rilevante, che sarebbe solo quella che *“risulta obiettivamente ingiustificata”*; la seconda propone un'interruzione del rapporto di causalità tutte le volte in cui l'intervento terapeutico *“è eseguito nel rispetto dei principi scientifici che lo regolano e in applicazione delle metodologie tecniche per esso prescritte”*.

Non interessa ovviamente diffondersi in dettaglio sulla proposta e sul modo disinvolto con cui vengono delimitati i confini della responsabilità penale per fatti omissivi. Qui – è chiaro – la causalità viene in sostanza a coincidere con la colpa, identificata tout court nell'oggettiva violazione delle *leges artis* proprie di una determinata tipologia di intervento.

Merita attenzione però l'idea di ritagliare una disciplina “speciale” della causalità dell'attività medica e, forse, della colpa medica, la cui essenza non può consistere nella mera violazione delle *leges artis*, stante l'indeterminatezza – come si è detto – dei parametri di individuazione dell'errore terapeutico.

Va da sé che tutto questo, tradotto in parole povere, si traduce nel segnalare l'*esorbitanza dell'intervento penale nel campo della responsabilità medica*, che – per definizione – è dominato da una ineliminabile incertezza dei criteri di imputazione oggettiva e soggettiva degli eventi avversi. Ho parlato di esorbitanza e non di totale sottrazione della responsabilità medica al diritto penale, come pure qualcuno propone, perché soluzioni di questo tipo non mi sembrano al momento praticabili,

neppure per ridare al medico la necessaria serenità professionale. Quel che va ribadito, come sta facendo da un po' di tempo a questa parte la giurisprudenza della Cassazione, è la natura di *extrema ratio* della tutela penale rispetto ad altri strumenti di tutela, in primis quelli civilistici. Soprattutto nel campo medico l'intervento penale deve mantenere la sua "dignità" di massimo strumento punitivo, in grado di stigmatizzare solo quei comportamenti che violano le regole elemen-

tari della scienza e della pratica medica: senza cedere e farsi snaturare da pressioni sociali fin troppo emotive e, come tali, inutilmente sanzionatorie.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Giorgio Santacroce
Presidente della Corte di Appello di Roma
Via Varisco 3
00136 Roma